

**LES IDIOTIES AMAUROTQUES FAMILIALES
DANS LE CADRE DES GM₂-GANGLIOSIDOSES.
A PROPOS D'UN CAS DE MALADIE DE SANDHOFF
ETUDIE SUR LES PLANS CLINIQUE,
NEUROPATHOLOGIQUE, ENZYMATIQUE ET GENETIQUE**

THESE

présentée à la Faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de docteur en médecine

par

Roger-Luc MOUNOUD

de

Genève

Thèse N° 3398

GENEVE
Editions Médecine et Hygiène
1974

LES IDIOTIES AMAUROTiques FAMILIALES
DANS LE CADRE DES GM₂-GANGLIOSIDOSES.
A PROPOS D'UN CAS DE MALADIE DE SANDHOFF
ETUDE SUR LES PLANS CLINIQUE,
NEUROPATHOLOGIQUE, ENZYMATIQUE ET GENETIQUE

THESE

présentée à la Faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de docteur en médecine

par

Roger-Luc MOUNOUD

de

Genève

Thèse N° 3398

GENEVE
Editions Médecine et Hygiène
1974

La Faculté de médecine, sur le préavis du professeur D. Klein, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 1er mai 1974

Le doyen :
William Geisendorf

Thèse No 3398



Nous adressons ici nos plus sincères remerciements au professeur D. Klein, directeur de l'Institut universitaire de Génétique médicale, qui nous a permis de mener à bien ce travail grâce à ses précieux conseils et à sa grande expérience.

Nos remerciements vont également au professeur T. Rabinowicz, directeur de la Division autonome de Neuropathologie de l'Université de Lausanne, qui a effectué les examens neuropathologiques de notre cas et nous a guidé dans l'interprétation des coupes histologiques.

Notre gratitude s'adresse aussi au professeur H. Jatzkewitz, chef du Département de neurochimie de l'Institut Max-Planck pour la psychiatrie à Munich (Allemagne), ainsi qu'au professeur N. Herschkowitz, chef du Département de biologie cellulaire de la Clinique de pédiatrie universitaire à Berne, qui nous ont aimablement prêté leur concours pour les dosages enzymatiques effectués dans l'étude de notre cas.

A MES PARENTS

A MARRAINE

Travail de l'Institut de Génétique médicale (Prof. D. Klein)
de l'Université de Genève et de la Division autonome de Neuropathologie
(Prof. Th. Rabinowicz) de l'Université de Lausanne

LES IDIOTIES AMAUROTQUES FAMILIALES DANS LE CADRE DES GM₂-GANGLIOSIDOSES.

A PROPOS D'UN CAS DE MALADIE DE SANDHOFF ETUDIE SUR LES PLANS CLINIQUE, NEUROPATHOLOGIQUE, ENZYMATIQUE ET GENETIQUE ¹⁾

par R.—L. MOUNOUD

INTRODUCTION

Le groupe de maladies que nous nous proposons d'étudier est né d'une multitude d'entités nosologiques, qui sillonnent la littérature depuis 1881 sous le terme général d' "*idiotie amaurotique familiale*", et dont la pathogénie relève d'un trouble dans le métabolisme des gangliosides.

Durant ces 10 dernières années, les gangliosidoses ont révélé une bonne partie de leurs secrets aux différents auteurs qui, sous l'impulsion de *Klenk*, *Svennerholm* et leurs collaborateurs, ont démystifié le mécanisme biochimique et enzymatique de ce grand groupe de maladies, jusque-là connues sous l'étiquette d'idiotie amaurotique familiale, avec ou sans surcharge viscérale.

Que de chemin parcouru depuis qu'en 1881 *Warren Tay*, observant un enfant de 12 mois qui présentait un retard psychomoteur et une tache rouge-cerise sur la macula des deux yeux, conclut son rapport par cette réflexion : "I am quite unable to arrive at any conclusion as to the exact nature of the disease", jusqu'à la description par *Sandhoff* et ses collaborateurs, en 1968, d'un nouveau type de maladie de Tay-Sachs avec surcharge viscérale de globoside, dont la "nature exacte" du mécanisme biochimique peut être démontré.

Mais revenons en arrière, pour suivre la lente évolution dans la connaissance de cette maladie.

1) Travail subventionné partiellement par le Fonds National de la Recherche Scientifique (Crédit No. 3.893.72).

HISTORIQUE

En 1881, l'ophtalmologue anglais *Tay* découvre la tache rouge-cerise sur la macula d'un enfant âgé de 12 mois, dont le développement psychomoteur était déficient. En 1887, *Sachs*, neurologue américain, rapporte le cas d'un enfant atteint de cécité et de troubles neurologiques, mort à l'âge de 2 ans, et qui présentait au fond d'oeil la tache rouge-cerise décrite par *Tay*. En 1892, *Kingdon*, ophtalmologue anglais, affirma que les patients décrits par *Tay et Sachs* souffraient de la même maladie. En 1896, *Sachs* publie de nouveaux cas, dont plusieurs familiaux, et propose alors le nom d' "idiotie amaurotique familiale". En 1901, *Higier* avance le terme de maladie de Tay-Sachs, pour définir cette forme d'idiotie. La maladie semble se manifester surtout chez les enfants dont les parents sont d'origine juive, bien qu'il y ait des cas où les parents ne sont pas juifs (*Falkenheim*, 1901). En 1902 et en 1905, *Schaffer*, neurologue de Budapest, met en évidence des neurones ballonnés dans un cas d'idiotie amaurotique familiale.

En 1903, *Batten* observe deux soeurs âgées de 5 et 6 ans présentant une dégénérescence cérébrale, avec altération symétrique de la macula au fond d'oeil. *Spielmeyer* (1905) et *Vogt* (1906) décrivent d'autres cas juvéniles d'idiotie amaurotique, chez lesquels ils constatent une rétinite pigmentaire. *Jansky* (1909) et *Bielschowsky* (1914) signalent à leur tour une forme infantile tardive chez des enfants âgés de 3 à 4 ans, dont le système nerveux montre des altérations semblables à celles de la forme infantile, en particulier des neurones ballonnés. En 1917, *Epstein* fait une étude approfondie sur la maladie de Tay-Sachs, au sujet de deux cas morts au 25ème mois de la vie; il relève l'incidence de la maladie chez les juifs de parenté russe ou polonaise, et note que la consanguinité favorise la survenue de la maladie. *Kufs* (1905) décrit une forme adulte de l'idiotie amaurotique familiale, alors que *Norman et Wood* (1941) constatent une forme congénitale chez une fillette morte à 18 jours. *Sjögren* (1931), ainsi que *Slome* (1933) publient une étude génétique portant sur de nombreux cas de maladie de Tay-Sachs et concluent l'un et l'autre à un mode de transmission autosomique récessif. C'est aux travaux effectués entre les années 1939 et 1942 par *Klenk* que nous devons la découverte, dans le cerveau de patients atteints de la maladie de Tay-Sachs, d'un glycolipide, qu'il nomme ganglioside, anormalement augmenté, dont l'analyse chimique révèle des sucres et de l'acide neuraminique. En 1961, *Svennerholm et Raal* démontrent la nature monosialogangliosidique et asialogangliosidique de ces dépôts, présents chez les enfants normaux à raison de 1% des gangliosides cérébraux totaux et, chez les enfants atteints de la maladie de Tay-Sachs, à raison de 90%.

Svennerholm (1962), *Makita et Yamakawa* (1963) déterminent la structure chimique définitive de ce ganglioside que *Svennerholm*, en 1964, définit comme ganglioside GM₂, en proposant la classification suivante pour les gangliosides :

Ganglioside GM₁ : galactose-N-acétylgalactosaminyl-(N-acétylneuraminyl)-galactosyl-glucosyl-N-acyl-sphingosine.

Ganglioside GM₂ : N-acétylgalactosaminyl-(N-acétylneuraminyl)-galactosyl-glucosyl-N-acyl-sphingosine.

Ganglioside GM₃ : N-acétylneuraminyl-galactosyl-glucosyl-N-acyl-sphingosine.

La structure même du ganglioside GM₂, trouvé accumulé dans le cerveau des patients atteints de la maladie de Tay-Sachs, incite les auteurs à chercher une déficience de l'activité d'une hexosaminidase.

TABLEAU I :
*Terminologie comparée des différentes formes
 d'idiotie amaurotique familiale,
 d'après Zeman (1970)*

Classification proposée	Ancienne classification
<i>Gangliosidose :</i> GD3-gangliosidose	Idiotie amaurotique familiale (IAF) type congénital (Norman-Wood)
GM ₁ -gangliosidose : type 1 GM ₁ -gangliosidose : type 2	maladie de Tay-Sachs avec atteinte viscérale IAF infantile tardive (maladie de Bielschowsky-Jansky)
GM ₂ -gangliosidose : type 1 GM ₂ -gangliosidose : type 2 GM ₂ -gangliosidose : type 3	IAF infantile (maladie de Tay-Sachs) maladie de Tay-Sachs avec accumulation de globoside dans les viscères IAF infantile tardive (maladie de Bielschowsky-Jansky)
<i>Lipofuscinose céréoïde-neuronale,</i> syndrome de Batten-Vogt divisé en 3 types : a) type Jansky-Bielschowsky b) type Spielmeyer-Sjögren c) type de Kufs	IAF infantile tardive (maladie de Bielschowsky-Jansky) IAF juvénile (maladie de Batten-Vogt-Spielmeyer) IAF adulte (maladie de Kufs)

En 1968, *Robinson et Stirling* établissent que l'activité de cette enzyme peut être séparée en 2 composantes, la composante A et la composante B, dans le tissu humain normal. La même année, *Sandhoff, Andreae et Jatzkewitz* rapportent un cas cliniquement semblable à la maladie de Tay-Sachs, dans lequel l'activité totale de l'hexosaminidase est absente, mais où on constate des dépôts viscéraux importants de globoside, particulièrement dans les reins. L'année suivante, plusieurs auteurs (dont *Okada et O'Brien; Brady; Hultberg; Kolodny et coll.; Sandhoff*; 1969) démontrent l'absence d'activité de la composante A de

l'hexosaminidase dans la maladie de Tay-Sachs, la composante B étant fortement augmentée. Cela expliquait pourquoi l'activité totale de l'hexosaminidase n'avait pas été trouvée diminuée. Il ne fait aucun doute que l'activité totale des hexosaminidases étant ainsi égalisée, on n'a pas pu mettre en évidence l'absence de l'activité de la forme spécifique pour la maladie de Tay-Sachs classique. Ceci a certainement contribué à retarder la connaissance de l'étiologie enzymatique de la maladie de Tay-Sachs, et par ce fait aussi celle des autres GM2-gangliosidoses. O'Brien (1969) propose la dénomination de GM2-gangliosidose type 2 pour la forme découverte par Sandhoff et coll. (1968). Un troisième type de GM2-gangliosidose a été rapporté (Bernheimer et Seitelberger, 1968; Volk et coll., 1969; Suzuki Y. et Suzuki K., 1969; Suzuki K. et coll., 1969; Okada et coll., 1969; Schneck et coll. 1970 a), dans lequel le début de la maladie est plus tardif, l'évolution plus lente et l'activité de l'hexosaminidase A seulement partiellement réduite. Les gangliosides GM2 se divisent ainsi en 3 types, chacun se différenciant de l'autre par un défaut dans l'activité enzymatique des différentes formes de l'hexosaminidase (tableau I).

L'observation que nous analysons dans ce travail a fait l'objet d'une communication préliminaire à la *Société suisse de Neurologie*, à Berne, en 1970, par T. Rabinowicz et D. Klein. Depuis lors, nous avons tâché d'étudier de façon plus approfondie l'aspect neuropathologique, enzymatique et génétique de ce cas et essayé de pénétrer quelque peu dans le domaine encore mal connu des différents types de GM2-gangliosidoses.

OBSERVATION

Etude de l'arbre généalogique (fig. 1) — Nos recherches généalogiques ont porté sur sept générations, qui font ressortir deux mariages consanguins : le premier, réunissant deux cousins au deuxième degré (VI/4 et VI/5), parents illégitimes de la probante (VII/3), le deuxième alliant deux cousins au premier degré (III/3 et III/4).

Dans l'*anamnèse familiale*, on ne relève aucune affection génétique ou autre; les familles Ge., Ca., Pi., Ta., Be. et Li. sont toutes d'origine fribourgeoise (Suisse) et de religion chrétienne.

Anamnèse personnelle de la probante (VII/3) — Naissance à terme, avec asphyxie blanche, après une grossesse s'étant déroulée normalement. Poids à la naissance : 1900 grammes, taille : 44 cm. Dès les premiers mois, on note un retard dans son développement psychomoteur.

Examen clinique de la fillette âgée d'un an (1967) — Taille : 66 cm (moins 3 déviations standard); poids : 6800 g (moins 2 déviations standard). Crâne brachycéphale (périmètre crânien : 44 cm; percentile : 10-25), front bombé, occiput saillant. Grande fontanelle bien palpable, petite fontanelle soudée. Cheveux blond-roux, peu abondants. Yeux gris-bleu. Visage et oreilles sans particularité. Thorax en sablier. Auscultation d'un souffle systolique 3/6, à maximum apical,

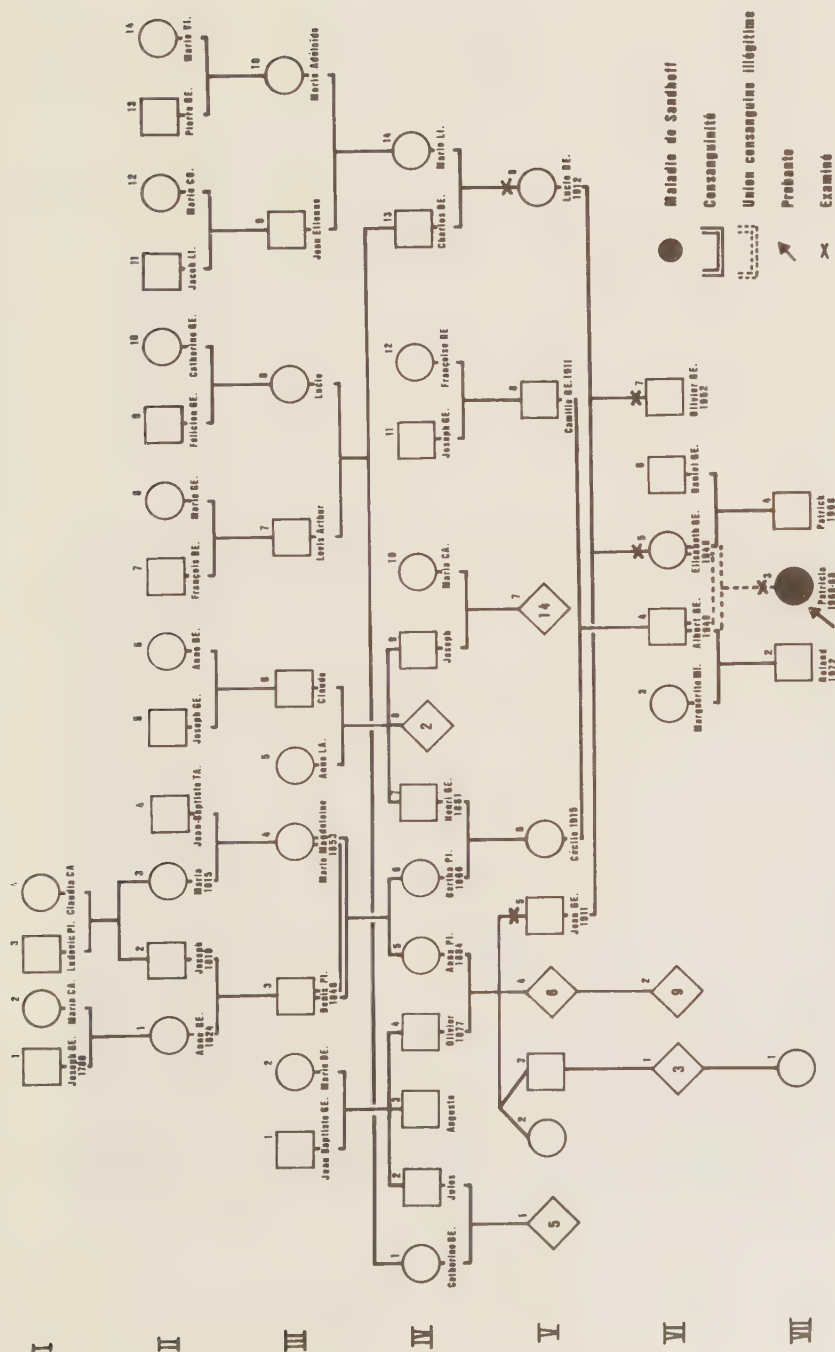


Figure 1 — Arbre généalogique de la famille de notre probante (Ge. Patricia, 1966-1968) atteinte de la maladie de Sandhoff. A noter la consanguinité des parents, cousins au 2ème degré.

irradiant dans la région mésocardiaque et dans le dos. Foie : dépasse de 3 cm environ le rebord costal. Rate : dépasse de 1 cm le rebord costal. Organes génitaux externes : féminins normaux. Système neurologique : réflexes patellaires présents des deux côtés, pas de signe de Babinski. Musculature des membres : rigide; pour plier les membres, il faut vaincre une certaine résistance. Psychomotricité : l'enfant ne saisit pas les objets qu'on lui tend; elle se tient immobile, bras et jambes étendus et hypertoniques. Elle ne peut se tenir assise ni debout toute seule. Lorsqu'on l'assied, la tête tombe en avant. Elle n'émet que quelques gémississements.

Status oculaire (Prof. A. Franceschetti, Clinique ophtalmologique, Genève) — L'enfant suit la lumière avec les deux yeux. Les pupilles réagissent bien à la lumière. Le segment antérieur est normal des deux côtés.

Fond d'oeil : tout le pôle postérieur montre une coloration grisâtre; au centre, la fovéa apparaît d'un rouge vif (tache rouge-cerise typique). Il n'y a pas de lésion périphérique.

Réponse ERG : 40 μ V aux deux yeux.

EEG : tracé normal, compte tenu de l'âge.

Diagnostic : maladie de Tay-Sachs, cardiopathie non cyanogène.

L'enfant est décédée le 7.12.1968 à l'âge de 2 ans et demi, et l'autopsie a immédiatement été pratiquée.

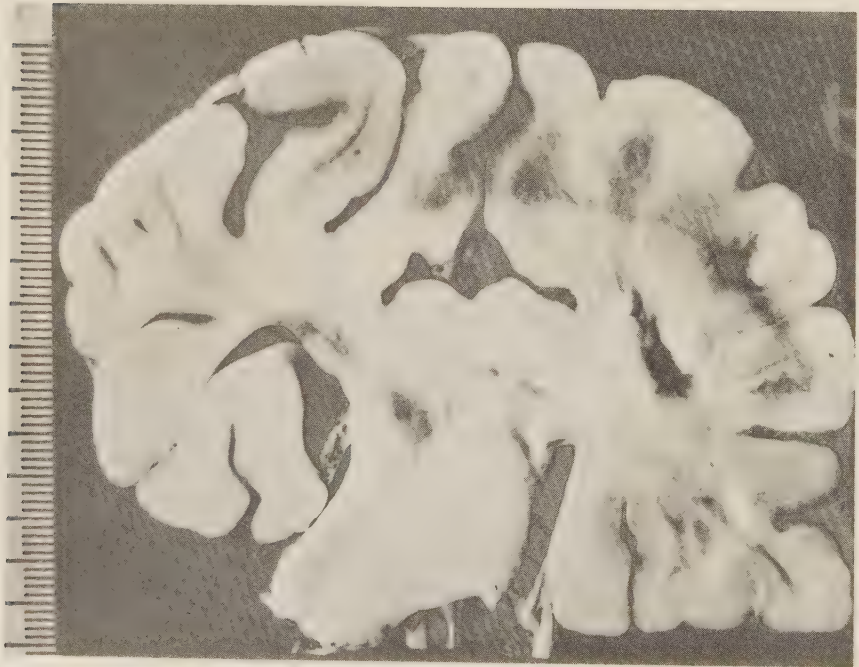


Figure 2 — Coupe passant au milieu des noyaux gris centraux (thalamus).

Aspect microspungieux de la substance blanche. Cavité allongée dans la partie supérieure avec conservation des fibres en U. (La ligne foncée sous-corticale est un artefact de fixation.)



Figure 3 — Neurones ballonnés dans la corne antérieure de la moelle et même dans le reste de la substance grise médullaire. Coloration hématoxyline-éosine. Agrandissement : 20 x.

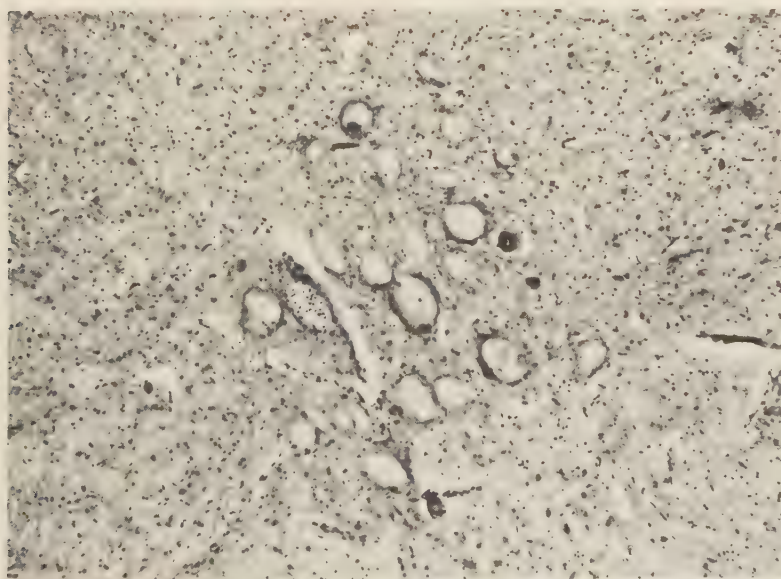


Figure 4 — Même localisation que figure 3. Neurones ballonnés chargés d'une substance anormale repoussant les corpuscules de Nissl à la périphérie. Coloration hématoxyline-éosine. Agrandissement : 400 x.

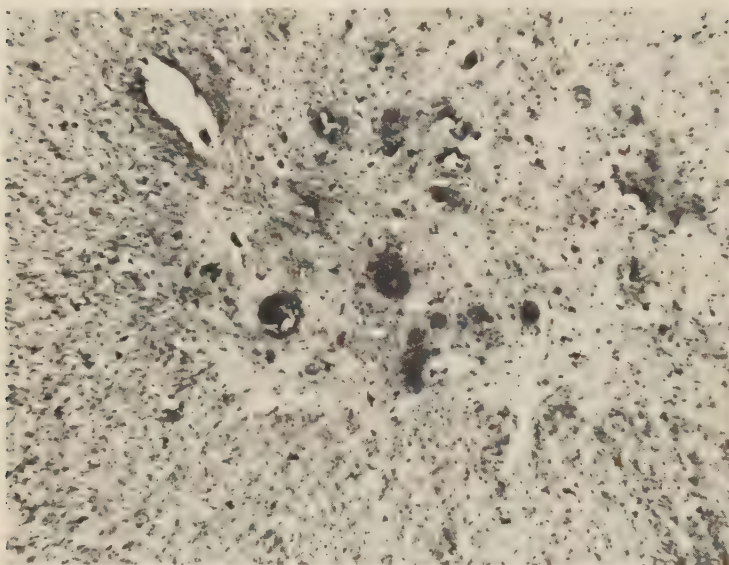


Figure 5 — Substance grise de la moelle. (Coloration de PAS. Agrandissement : 400 x.)
La substance de surcharge neuronale est fortement PAS positive (en noir ici).

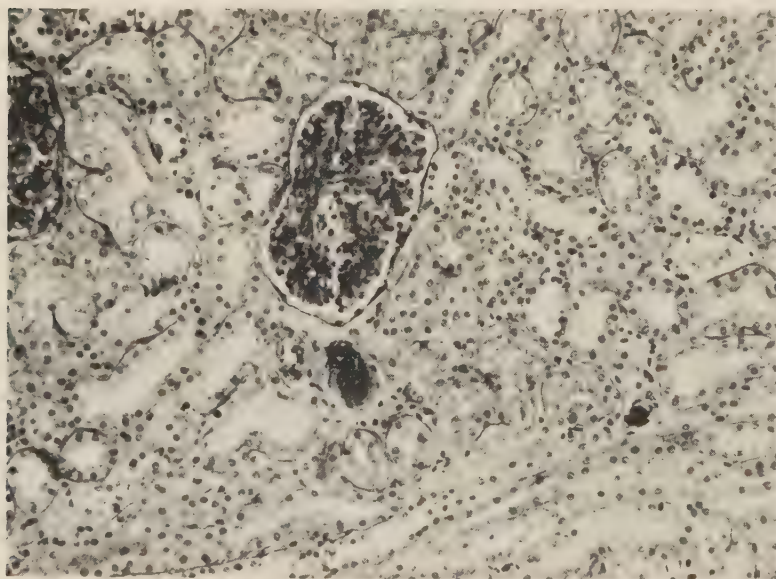


Figure 6 — Reins (Coloration de PAS. Agrandissement : 200 x)
Surcharge de la membrane basale des glomérules par une substance PAS positive.
Dépôts d'une même substance dans les tubes.

Examen anatomo-pathologique

Système cardiovasculaire — Coeur : poids 70 g, en position normale. Pointe formée par le ventricule gauche. Cavités droites : oreillette droite non augmentée de volume. Sinus coronaire perméable. Trou de Botal ouvert. Épaisseur moyenne du myocarde; ventricule droit : 1 à 2 mm. Petite excroissance rose brillante sur une des valves de la tricuspide. Cavités gauches : le ventricule gauche est dilaté et présente une courbure en U. Oreillette gauche dilatée. Épaisseur moyenne du myocarde ventriculaire gauche : 0,9 à 1 cm. Piliers épais. Coloration blanchâtre de l'endocarde des deux cavités gauches. Dépôts jaunes vifs sur une des valves de la bicuspidé, ainsi qu'aux alentours des ostia coronariens. Valves aortiques : sp. Canal artériel : fermé.

Foie : poids 430 g. Surface lisse, régulière, de coloration violacée. Consistance moyenne, friable. Stase aiguë à la tranche de section.

Reins : pèsent ensemble 110 g. Volume égal. Très peu de graisse périrénale. Capsule fine, se détachant aisément. Cortex mesurant 0,5 cm, de couleur assez foncée, médullaire plus claire. Papilles sans lésions. Bassinet, uretères : sp.

Rate : poids 40 g, organe de 9 cm de long sur 4 cm x 2 cm. Coloration violacée, surface lisse. Capsule fine, consistance charnue. Follicules mal visibles.

Ouverture du crâne : grande fontanelle largement ouverte, sutures béantes. Dure-mère fortement adhérente à la calotte. Liquide céphalo-rachidien clair.

Cerveau : poids 1370 g, volume des deux hémisphères symétrique. Consistance : partout fortement augmentée, ainsi que le tronc cérébral et les hémisphères cérébelleux. Le relief des circonvolutions et des structures du tronc cérébral est fortement accusé. Aspect turgescents du cerveau. Circonvolutions larges mais non aplaties. Pas de signes d'œdèmes. Nerfs optiques minces des deux côtés (environ 2 mm x 1,5 mm de diamètre), de couleur blanche.

Moelle : consistance médullaire également augmentée régulièrement.

Examen macroscopique du cerveau : atrophie du cervelet et des nerfs optiques, les autres paires crâniennes ne présentant pas d'anomalies. Les tranches de section des hémisphères montrent une atteinte diffuse de la substance blanche hémisphérique. Cette dernière présente, au niveau des circonvolutions pariétales, occipitales et en partie frontales, une coloration grise et une consistance nettement diminuée et pâteuse. Ces altérations dominent à la périphérie de l'axe blanc, immédiatement sous le ruban cortical. La substance blanche frontale antérieure (axe blanc et substance blanche des circonvolutions fronto-orbitaires) et temporale est au contraire très ferme et de couleur ivoire, avec, par place, effacement complet de la limite entre la substance grise et la substance blanche. Le même aspect ferme et ivoire se rencontre dans la partie inférieure des noyaux striés, la corne d'Ammon et le noyau amygdalien. Le ruban cortical est généralement épais, ferme, de couleur blanche. Atrophie des calcarines des deux côtés. Les noyaux gris centraux sont mal individualisés, à l'exception du putamen et de la partie supérieure du strié. Consistance moyenne, coloration gris-beige du putamen. Amincissement important du corps calleux sur toute sa longueur. Ventricule latéral de taille moyenne, symétrique.

Cervelet : les deux hémisphères cérébelleux présentent une atrophie symétrique, assez importante, touchant particulièrement le vermis. L'axe blanc est induré, ivoire de chaque côté. Les noyaux dentelés sont mal reconnaissables.

Tronc cérébral : les structures du tronc cérébral sont en grande partie effacées. On reconnaît cependant les noyaux olivaires soulignés par une très fine ligne blanche ondulante. Consistance très ferme et coloration blanchâtre, ivoire, à tous les niveaux du tronc cérébral et effacement partiel des structures normales du tronc cérébral. Locus niger non coloré, de même que le locus coeruleus. Le IV^{ème} ventricule est de taille moyenne.

Moelle : consistance ferme, substance grise bien individualisée.

Rapport macroscopique du cerveau (Prof. Th. Rabinowicz; Fig. 2) — En premier lieu, il faut noter une atrophie du cervelet et du tronc cérébral. Dans les hémisphères cérébraux, on constate un état grumeleux de l'axe blanc dans tous les lobes avec formation de petites cavités; quelques criblures au niveau du pallidum et état microspongieux. Une certaine "démýélinisation" est visible dans l'axe blanc avec une assez médiocre conservation des fibres en "U". Effacement de la capsule blanche interne (faisceau pyramidé). L'écorce est d'épaisseur plus ou moins normale partout, mais on trouve à plusieurs endroits un état spongieux laminaire, situé à peu près au milieu de l'épaisseur corticale.

Examen microscopique de la moelle (Fig. 3, 4, 5) — Enorme ballonnisation des neurones des cornes antérieures et postérieures et de la colonne de Clarke. Une substance PAS positive, finement granulaire, remplit les neurones et repousse le noyau à la périphérie. Gliose fibrillaire positive au Holzer dans toute la substance grise de la moelle avec un maximum d'intensité dans la partie centrale. Bonne myélinisation de la masse blanche.

Foie : pas de cellules chargées de substance PAS positive. On a l'impression d'un oedème de l'espace de Disse.

Rate et ganglions lymphatiques : on trouve un certain nombre de cellules d'aspect réticulaire, mais libres et chargées d'une substance PAS positive. Ces cellules sont plus grandes que d'habitude et ovalaires ou un peu allongées. Certaines sont encore fixées au réticulum.

Reins : pas de cellules histiocytaïres chargées de substance PAS positive, mais la basale des capillaires glomérulaires est plus fortement PAS positive que d'habitude et l'on trouve des cylindres de substance très fortement PAS positive dans quelques tubes (Fig. 6).

Coeur : pas de dépôts PAS positifs et pas de cellules réticulaires PAS positives.

Poumons : quelques cellules légèrement PAS positives et volumineuses. Signes de broncho-pneumonie.

Examen biochimique (Prof. H. Jatzkewitz ¹, Max-Planck-Institut München) — L'examen biochimique effectué par le Prof. H. Jatzkewitz et ses collaborateurs sur un morceau de cerveau a permis de confirmer l'absence de toute forme de bêta-N-acétyl-hexosaminidase, et de poser le diagnostic de maladie de Sandhoff, soit le type 2 des GM₂-gangliosidoses.

Nous avons effectué en outre une biopsie cutanée, ainsi qu'une prise de sang chez la mère de la patiente pour en détecter l'hétérozygotie enzymatique s'exprimant par un taux diminué d'hexosaminidase sérique et fibroblastique. Nous avons confié cet examen au Prof. N. Herschkowitz, Service biochimique de la Clinique pédiatrique de Berne (Prof. E. Rossi). L'activité des enzymes lysosomiales des fibroblastes cultivés donne des valeurs normales pour l' α -mannosidase, la β -glucosidase et la β -galactosidase. Par contre, les deux formes A et B de la N-acétyl- β -galactosaminidase sont diminuées de 50% par rapport aux valeurs moyennes normales, les valeurs étant même inférieures aux valeurs normales les plus basses. Ces résultats sont donc compatibles pour une forme hétérozygote de la maladie de Sandhoff. L'activité sérique de la N-acétyl- β -galactosaminidase est également diminuée de 55% de la valeur moyenne et reste en dessous des valeurs inférieures normales.

¹ Nous remercions le Prof. H. Jatzkewitz de son aimable collaboration.

Valeurs des enzymes lysosomiales trouvées chez la mère de notre patiente

N-acétyl- β -galactosaminidase : 0°/50°C : 4,98 μ M/min./g protéine (N = 10,42)
120/50°C : 1,33 μ M/min./g protéine (N = 5,52)
forme thermostable : 26,73% (N = 52,25 %)

galactosaminidase, forme A (thermolabile): 3,65 μ M/min./g protéine (N = 4,90)

galactosaminidase, forme B (thermostable): 1,33 μ M/min./g protéine (N = 5,52)

Valeur sérique de la N-acétyl- β -galactosaminidase chez la mère de notre patiente :

N-acétyl- β -galactosaminidase totale : 0°/50°C : 0,65 μ M/min./g protéine (N = 0,73 - 1,60)

RESUME DE L'OBSERVATION

1) *Anamnèse familiale* : consanguinité du deuxième degré des parents de la patiente, qui sont de religion chrétienne.

2) *Anamnèse personnelle*: la maladie a débuté avant l'âge d'un an, la patiente présentant un retard dans son développement psychomoteur. Le décès est survenu à l'âge de 2 ans et demi.

3) *Observation clinique* : on note une certaine spasticité des membres, une hypotonie du tronc, ainsi que la tache rouge-cerise caractéristique au fond d'oeil.

4) *Examen pathologique* : macrocéphalie, augmentation du poids des reins et du cerveau, atrophie du cervelet, du tronc cérébral et des nerfs optiques. Le cerveau montre un état granuleux avec démyélinisation de la substance blanche et état spongieux de la substance grise. Le cervelet présente une atrophie assez importante des deux hémisphères, touchant particulièrement le vermis. Les structures du tronc cérébral sont en grande partie effacées. Au niveau de la moelle, on constate des neurones ballonnés, remplis d'une substance PAS positive et une gliose fibrillaire. Les reins contiennent également une substance PAS positive au niveau de la basale des capillaires glomérulaires et dans quelques tubes rénaux.

5) *Examen biochimique* : absence totale des formes A et B de la bêta-N-acétyl-hexosaminidase.

CONCLUSIONS

L'anamnèse familiale et personnelle, l'observation clinique, l'examen pathologique, ainsi que le dosage enzymatique des différentes formes d'hexosaminidase ne laissent aucun doute quant à la nature même de la maladie, et nous permettent de la classer parmi les GM₂-gangliosidoses, plus particulièrement dans le type 2, décrit par *Sandhoff* et coll. (1968).

Nous allons essayer, dans les commentaires qui suivent la présentation de ce cas, d'analyser les différents types connus de GM₂-gangliosidoses, pour avoir une idée un peu plus précise sur la nature même de ce grand groupe de maladies, qui englobe les nombreuses formes d' "idiotie amaurotique familiale" décrites dans la littérature.

DISCUSSION

Par gangliosidoses, on désigne le groupe de maladies dans lequel le métabolisme anormal des gangliosides a été démontré (*Sloan et Fredrickson*, 1972).

1. *Rappel biochimique concernant la structure des gangliosides*
(*Svennerholm*, 1962; *Saifer*, 1964)

Les gangliosides sont des glycosphingolipides contenant au moins une molécule d'acide sialique. La plus haute concentration de gangliosides se trouve dans la substance grise du cerveau. Leur présence dans les membranes des terminaisons nerveuses et dans les synapses leur prête un rôle important dans la conduction nerveuse et dans la transmission des impulsions nerveuses (*Sloan et Fredrickson*, 1972). Des gangliosides ont été trouvés ailleurs que dans le cerveau, notamment dans la rate (*Klenk*, 1959).

Les gangliosides cérébraux et spléniques diffèrent par la nature des acides gras (*Klenk*, 1959) :

<i>acide gras</i>	<i>cerveau</i>	<i>rate</i>
acide stéarique C 18	+++	
acide lignocérique C 24 saturé	+	+++
acide nervonique C 24 non saturé	+	+++

Dans les GM₂-gangliosidoses type 1, 2, 3, on trouve du ganglioside GM₂ dans le foie et la rate, contenant non seulement des acides gras à 24 atomes de carbone, mais également à 18 atomes de carbone, synthétisés probablement dans le tissu nerveux, puis transportés dans le foie (*Eeg-Olofsson* et coll., 1966; *Svennerholm*, 1967).

Gangliosides cérébraux

Structure des gangliosides (Svennerholm, 1964) :

- 1) acide sialique : acide N-acétyl-neuraminique;
- 2) hexosamine : D-galactosamine acétylée;
- 3) hexose : galactose et glucose;
- 4) acides gras : acide stéarique (C 18) = 80 à 90% des acides gras totaux dans le cerveau.

Répartition des gangliosides cérébraux :

- trisialoganglioside : G T₁ (10%)
- disialoganglioside : G D_{1a} (40%) et G D_{1b} (20%)
- monosialoganglioside : G M₁ (tétrahexoside) (25-30%)
 G M₂ (trihexoside) (3-5 %)
 G M₃ (dihexoside) (0,7 %)

L'hexosamine n'est pas en position terminale (voir tableau II) comme dans les aminoglycolipides neutres (globosides). Dans le cerveau normal, le ganglioside GM₂ forme les 3 à 5% des monosialogangliosides contenant de l'hexosamine. Dans la GM₂-gangliosidose, il forme 90% des gangliosides totaux (Svennerholm, 1964; Ledeen et coll., 1967).

Sous le terme de GM₂-gangliosidose, on définit une anomalie biochimique du métabolisme du ganglioside GM₂, menant à l'accumulation anormale de ce composé dans les tissus (Tableau III). Ce trouble se manifeste par une détérioration psycho-motrice progressive, débutant dans l'enfance et conduisant à une issue fatale. Le trouble enzymatique est situé au niveau de l'activité de l'hexosaminidase et est transmis génétiquement.

2. Classification des GM₂-gangliosidoses (Tableau IV)

O'Brien (1969 b) divise les GM₂-gangliosidoses en 3 types :

- le type 1 ou maladie de Tay-Sachs,
- le type 2 ou maladie de Sandhoff,
- le type 3 ou GM₂-gangliosidose juvénile.

Les trois types se distinguent les uns des autres par l'activité des formes A et B de l'hexosaminidase.

3. Manifestations cliniques

La ressemblance phénotypique entre les maladies de Tay-Sachs (type 1) et de Sandhoff (type 2) est si grande qu'une différenciation clinique ou pathologique entre les deux maladies n'est guère possible (Okada et coll., 1972).

TABLEAU II

Schéma récapitulatif du métabolisme des gangliosides.

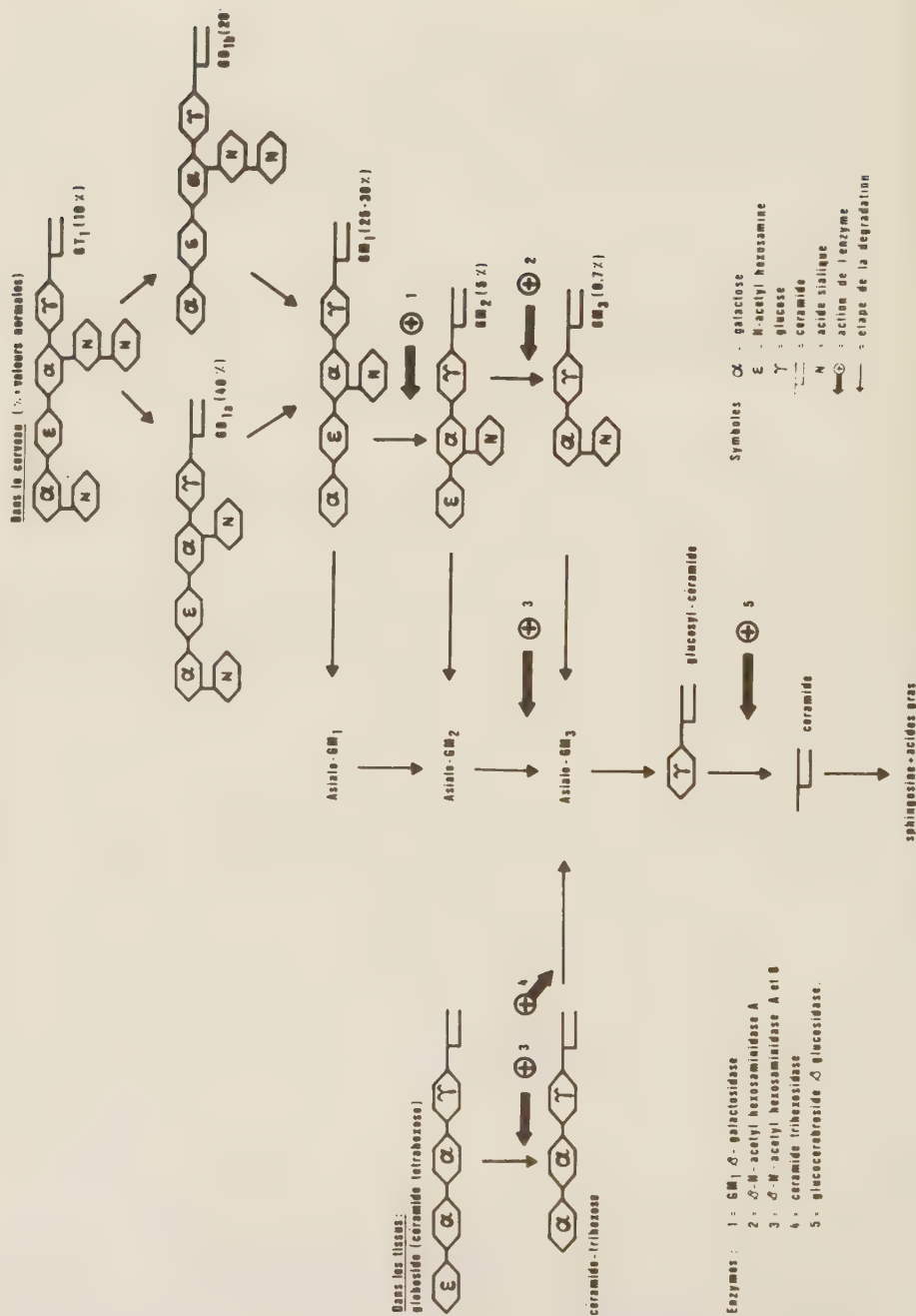
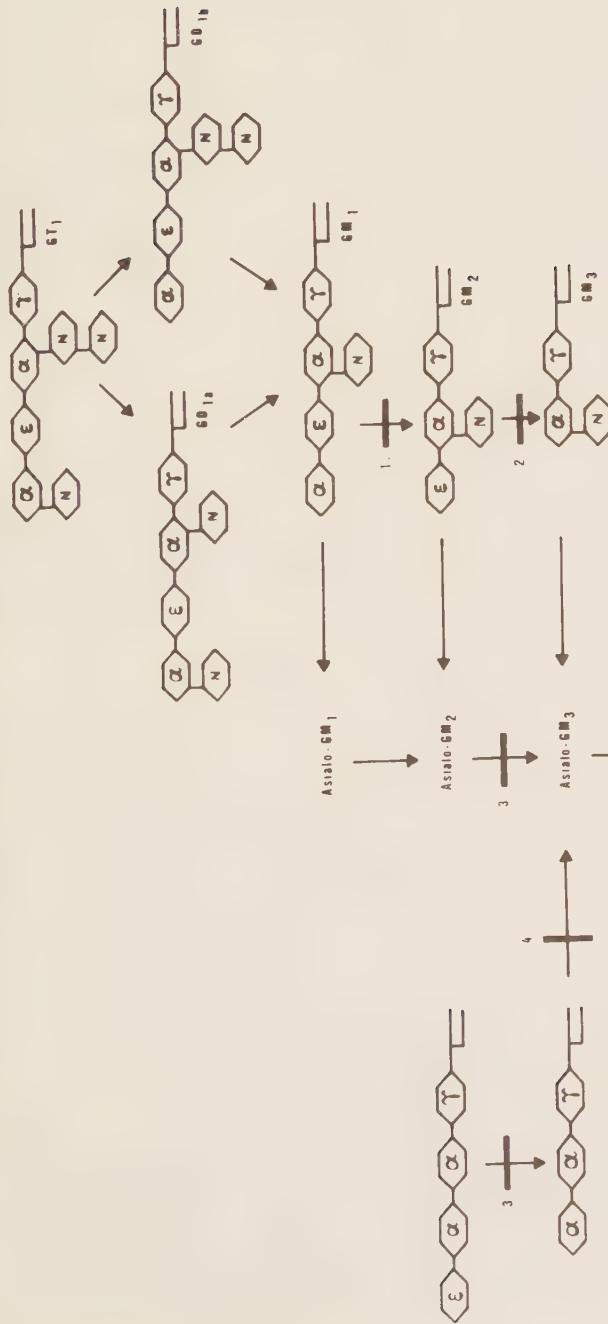


Schéma résumant le catabolisme des gangliosides et les affections qui lui sont liées.



Trouble enzymatique:

1. déficience de la α -M. β -galactosidase - α -M. β -galactosidose 1 et 2
2. déficience de la β -M. β -acetyl-hexosaminidase A: β -M. β -acetyl-hexosaminidose 1 et 3
3. déficience de la β -M. β -acetyl-hexosaminidase A et B: β -M. β -acetyl-hexosaminidose 2
4. déficience de la ceramide trihexosidase: maladie de Fabry
5. déficience de la glucosylceramide β -glucosidase: maladie de Gaucher

Symbols: α = galactose
 β = N-acetyl-hexosamine
 γ = glucose
 $\square$ = ceramide
 $\square$ = acide sialique
 $\uparrow$ = blocage enzymatique

TABEAU IV
Classification des GM₂-gangliosidoses, selon O'Brien et coll. (1971)

<i>Nom commun</i>	<i>Année de la découverte</i>	<i>Classification biochimique</i>	<i>Ganglioside accumulé dans le cerveau</i>	<i>Age de reconnaissance de la maladie</i>	<i>Age du décès</i>	<i>Trouble enzymatique</i>
Maladie de Tay-Sachs	1881	GM ₂ -gangliosidose type 1	ganglioside GM ₂ 100 à 300 fois la normale	3 - 6 mois	2 - 4 ans	déficience presque totale de l'hexosaminidase
Maladie de Sandhoff	1968	GM ₂ -gangliosidose type 2	ganglioside GM ₂ 100 à 300 fois la normale	3 - 6 mois	2 - 4 ans	déficience presque totale des formes A et B de l'hexosaminidase
GM ₂ -gangliosidose juvénile	1968	GM ₂ -gangliosidose type 3	ganglioside GM ₂ 40 à 90 fois la normale	2 - 6 ans	5 - 15 ans	déficience partielle de l'hexosaminidase

	Type 1	Type 2	Type 3
Age d'apparition	3—6 mois	3—6 mois	2—6 ans
Age du décès	2—5 ans	2—5 ans	5—15 ans
Retard psychomoteur	+	+	+
Hépatosplénomégalie	—	—	—
Fond d'oeil, tache rouge-cerise	+	+	—
Réaction de sursaut	+	+	+
Macrocéphalie	+	+	—
Convulsions	+	+	+
Cécité	précoce	précoce	tardive

Résumé des manifestations cliniques dans les 3 types de GM₂-gangliosidoses (Tay-Sachs, Sandhoff et forme infantile tardive) d'après O'Brien (1972).

A. TYPES 1 ET 2 DE LA GM₂-GANGLIOSIDOSE

Les manifestations cliniques des types 1 et 2 se superposent (Okada et coll., 1972). Le premier signe remarqué par les parents est l'incapacité de s'asseoir à l'âge de 8 mois. L'enfant, jusque-là, paraît en bonne santé (Sloan et Fredrickson, 1972). Cependant la maladie se manifeste plus précocement par les signes suivants :

- a) Une réaction en sursaut à un son soudain, aigu, de préférence métallique. La réponse se fait en extension tonique des membres supérieurs avec adduction, expression faciale de surprise, avec ou sans extension des membres inférieurs. La réponse est différente du réflexe de Moro. Dès le 18^{ème} mois, cette réaction est suivie d'un clonus pouvant se transformer en crise tonico-clonique. La réaction diminue avec la prise d'anticonvulsivants. Cette réaction se voit chez tous les enfants atteints de la maladie de Tay-Sachs ou de Sandhoff, et chez 2% des enfants atteints d'encéphalopathie. Elle apparaît dans les premières semaines de la vie (Aronson et Myrianthopoulos, 1960; Schneck et coll., 1964, 1967; O'Brien et coll., 1971 b).

- b) Tache rouge-cerise de la macula rétinienne, dès le 2ème mois environ, aussi observée fréquemment dans la maladie de Niemann-Pick (Tay, 1881; Videbaek, 1949; Franceschetti, Klein et Babel, 1955; Schneck et Volk, 1967).
- c) Faiblesse musculaire, hypotonie, surtout au niveau des ceintures, avec difficulté à tenir la tête, ainsi qu'une certaine spasticité des membres, signe constant et précoce (Kanof et coll., 1959; Schneck, 1964; Sloan et Fredrickson, 1972).
- d) Visage de poupée (O'Brien et coll., 1971 b).

La détérioration mentale et motrice devient évidente dès le 6ème mois de la vie (O'Brien, 1971). Il y a impossibilité de s'asseoir, de lever la tête, l'enfant cesse de suivre les objets des yeux et on peut assister à une perte des mouvements oculaires volontaires par atteinte des nerfs oculomoteurs, avec conservation du réflexe pupillaire (Jampel, 1964). Puis après 12 mois, la surdité devient progressive, ainsi que la cécité, qui s'installe entre le 12ème et le 18ème mois (O'Brien, 1971). A l'âge de 2 ans, il n'y a presque plus d'activité motrice spontanée. Les convulsions avant l'âge d'un an sont rares, mais elles peuvent survenir parallèlement à l'aggravation des symptômes neurologiques (Schneck et coll., 1969; Sloan et Fredrickson, 1972). Dans le stade précoce, les convulsions sont fréquemment associées à des périodes de rire anormal et à des épisodes de dysfonction neuro-végétative (Sloan et Fredrickson, 1972).

Evolution de la maladie — La durée moyenne de la maladie est de 24 à 30 mois, selon les soins donnés à l'enfant et le traitement des infections intercurrentes. Les enfants, dont le décès se situe entre 2 et 3 ans, ont un cerveau dont le poids a augmenté de 50% par la prolifération gliale réactionnelle. Dans le stade terminal de la maladie, l'enfant est calme, hypotonique, et la réaction du sursaut au bruit est beaucoup moins importante (Sloan et Fredrickson, 1972). Au status clinique, on note une macrocéphalie. Il n'y a pas d'hépatosplénomégalie, ni de signes radiologiques spécifiques (O'Brien, 1971; Sloan et Fredrickson, 1972).

B. TYPE 3 DE LA GM₂-GANGLIOSIDOSE

Les manifestations cliniques de la forme juvénile diffèrent quelque peu des deux autres types de GM₂-gangliosidose.

Les symptômes précoces sont :

- a) réaction de sursaut telle qu'on la voit dans les deux autres formes;
- b) ataxie locomotrice, provoquant des chutes fréquentes;

c) perte de la parole;

d) spasticité progressive, faiblesse musculaire et crises motrices.

Le début de cette symptomatologie se situe vers l'âge de 2 à 6 ans. Puis on assiste à une détérioration psycho-motrice progressive, allant jusqu'à la rigidité de décérébration. La cécité s'installe plus tardivement que dans les deux autres formes. Le décès intervient jusqu'à l'âge de 15 ans (*O'Brien*, 1971; *Okada* et coll., 1970). Au status, on ne note ni macrocéphalie, ni hépatosplénomégalie, ni tache rouge-cerise au fond d'oeil (*O'Brien*, 1971).

Bernheimer et *Seitelberger* (1968) décrivent deux patients présentant une atrophie optique, alors que *Volk* et coll. (1969) ont constaté une rétinite pigmentaire chez un autre malade. *Suzuki* K. et coll. (1970), pour leur part, n'ont pas noté de changement au fond d'oeil de leur patient.

La maladie a des signes cliniques semblables à ceux de la forme juvénile de l'idiotie amaurotique familiale, décrite par *Batten* en 1903, *Vogt* et *Spielmeyer* en 1905-1906; toutefois, les troubles visuels sont plus précoces dans la maladie de *Batten-Vogt-Spielmeyer*, tandis que l'atteinte rétinienne est plus tardive ou absente dans la GM2-gangliosidose juvénile (*O'Brien*, 1972).

4. Pathologie

C'est le système nerveux en général qui est le plus touché, dans les trois types de la GM2-gangliosidose.

Schéma expliquant l'atteinte différenciée du système nerveux central dans la maladie de Tay-Sachs (d'après Kanof et coll., 1959)

Paléoencéphale	}	lipidose neuronale	}	neurocytolysse minimale	}	atrophie (sous-tentorielle)		
Archipallium		retardée						
Néopallium	}	lipidose neuronale accélérée	}	neurocytolysse extensive	}	gliose réactionnelle anormale, oedème interstitiel extensif	}	macrocéphalie supra-tentorielle

De ce schéma, il ressort que plus la formation est récente, plus l'atteinte est grave; ceci explique l'atteinte moindre du cervelet par rapport au cerveau.

A) TYPE 1 ET 2 DE LA GM2-GANGLIOSIDOSE (MALADIES DE TAY-SACHS ET DE SANDHOFF)

A) Dès la 2^{ème} année, on assiste à une neurocytolysse massive supra-tentorielle qui provoque une prolifération gliale et une astrocytose, ayant pour conséquence une macrocéphalie, avec augmentation du poids du cerveau et de la circonférence de la tête (*Franceschetti*, *Wildi* et *Klein*, 1955; *Aronson* et *Volk*, 1962; *Kanof* et coll., 1959; *Volk*, 1964). Au niveau du cortex cérébral, les cellules ganglionnaires sont gonflées, ballonnées et difformes. Le cytoplasme est pâle, spongieux, parfois vacuolé et rempli d'un matériel réagissant avec quelques-uns des colorants lipidiques. Les corpuscules de Nissl diminuent graduellement en nombre (*Franceschetti*, *Wildi* et *Klein*, 1955; *Eeg-Olofsson*, 1966; *Schenck* et coll., 1969). Les neurones dégèrent et dispa-

raissent, la glie prolifère, les macrophages phagocytent les lipides (Terry et coll., 1962; Volk, 1964; Suzuki Y. et coll., 1971 b). Le noyau de ces neurones est repoussé en périphérie et peut devenir pycnotique. A un stade avancé de la maladie, les axones, diminués en nombre, présentent un gonflement fusiforme en forme de torpille, ainsi que des dérangements dans leur structure fibrillaire (Schneck et coll., 1969). Les astrocytes peuvent devenir monstrueux : plurinucléés et augmentés de volume (Franceschetti, Wildi et Klein, 1955).

On trouve constamment une démyélinisation de la substance blanche avec prolifération de l'astroglie (Franceschetti et coll., 1955; Aronson et Volk, 1962; Suzuki Y. et coll., 1971 b). Au stade ultime de la maladie, on trouve une hyperplasie extrême de la glie, une encéphalomalacie en aire, et une fibrose méningée.

Au niveau du *cervelet*, l'accumulation neuronale lipidique est de même nature que celle observée dans le cerveau. Le volume et le poids du cervelet restent inchangés. On note une diminution du nombre des cellules de Purkinje, pouvant aller jusqu'à une atrophie corticale (Franceschetti, Wildi et Klein, 1955; Eeg-Olofsson et coll., 1966). La couche granulaire externe peut être diminuée en épaisseur. Les axones sont modérément diminués en nombre et la réaction astrocytaire et microgliale est faible (Volk, 1964). La démyélinisation peut être complète (Eeg-Olofsson et coll., 1966).

Ganglions de la base, tronc cérébral, moelle épinière : on constate les mêmes lésions que dans le cortex cérébral (Franceschetti, Wildi et Klein, 1955). En ce qui concerne la moelle épinière du cas de maladie de Sandhoff que nous avons étudié, on notait une énorme ballonisation des neurones des cornes antérieures et postérieures, ainsi qu'une substance PAS positive, finement granulaire, qui remplit les neurones, et en repousse les noyaux vers la périphérie.

Nerfs périphériques et système neurovégétatif : chez un patient d' Eeg-Olofsson et coll. (1966), les axones des nerfs oculo-moteurs et sciatiques semblaient être préservés et aucun dépôt décelé. Chez un patient de Kristensson et coll. (1967), les nerfs oculo-moteurs de la partie extra-cérébrale et les nerfs sciatiques montraient une perte de myéline et des axones en forme de torpille.

Les neurones du *système neuro-végétatif* montrent les mêmes changements que dans le système nerveux central (Eeg-Olofsson et coll., 1966). Les cellules ganglionnaires du plexus myentérique, des ganglions sympathiques, du pancréas, de la glande surrénale et de la paroi vésicale contiennent de grandes quantités de granules PAS positifs (Eeg-Olofsson et coll., 1966; Wallace et coll., 1967).

Rétine (Tay, 1881; Franceschetti, Wildi et Klein, 1955; Begaux et Decock, 1961). — Au fond d'oeil, on constate une tache rouge-cerise de la macula, avec un halo gris. Autour de la macula, il existe une zone blanche, brillante, légèrement surélevée, s'estompant vers la périphérie. Après un certain temps, la papille se décolore. Les vaisseaux rétiens sont normaux. La lésion maculaire, dans les cas dont la survie atteint 24 mois, ne présente pas de modification au cours de l'évolution de la maladie. L'électrorétinographie ne montre pas d'activité diminuée des cellules neuro-sensorielles (Franceschetti, Klein et Babel, 1955).

Nerf optique — Le nerf optique présente également des signes de démyélinisation et de dégénérescence objectivée par une atrophie (Franceschetti et coll., 1955).

En dehors de la rétine et du nerf optique, tous les éléments de l'oeil conservent leurs structures normales. Le nombre de cellules ganglionnaires est réduit. La plupart d'entre elles sont tuméfiées et arrondies, les noyaux excentriques. Le protoplasme a un aspect vacuolaire, spumeux, et paraît gonflé. La couche des fibres nerveuses peut être amincie ou oedématiée. Dans la majorité des observations, l'épithélium sensoriel est normal, ainsi que l'épithélium pigmentaire (Franceschetti, Klein et Babel, 1955).

Atteinte viscérale — Avant la découverte de la GM₁-gangliosidose comme une entité autonome (O'Brien, 1969 a), de nombreux auteurs (Norman et coll., 1959; Attal et coll., 1967) ont décrit des patients souffrant de "maladie de Tay-Sachs avec surcharge viscérale". Il existe cependant quelques cas (Eeg-Olofsson et coll., 1966; Suzuki K. et coll., 1969; Schneck et coll., 1969; Schneck, Kleinberg et Volk, 1969), où l'examen des organes a révélé la présence de gangliosides GM₂, particulièrement dans le parenchyme hépatique, splénique et cardiaque.

Dans la maladie de Sandhoff, en plus des atteintes viscérales que nous venons de décrire, les différents auteurs s'accordent pour constater une lipidose des cellules épithéliales des tubes rénaux. Dans notre observation, nous avons relevé un excès de substance PAS positive dans les glomérules, ainsi que des cylindres PAS positifs dans quelques tubes rénaux (fig. 6).

Microscopie électronique — Plusieurs auteurs (Terry et coll., 1962, 1963; Samuels et coll., 1962; Wallace et coll., 1967; Terry, 1970) ont démontré la présence de corps membranueux cytoplasmiques (CMC) dans les astrocytes, les cellules de Purkinje, et les neurones, dont le noyau est repoussé à la périphérie de la cellule. Ces CMC consistent en couches concentriques successives de membranes denses (fig. 7 et 8). Ils contiennent des gangliosides de type GM₂, du cholestérol, des phosphatides et d'autres glycolipides (Laurus et coll., 1962; Samuels et coll., 1962; Halaris et Jatzkewitz, 1969; Suzuki Y. et coll., 1971 b; Terry et Korey, 1963) (fig. 9).



Figure 7 — Maladie de Tay-Sachs. Corps membranueux cytoplasmiques dans un neurone post-synaptique. (Agrandissement : 18 000 x)
(D'après R.D. Terry, 1970, p. 365)

Ces CMC n'existent pas en dehors des cellules. Les structures lamellaires ainsi que des inclusions cytoplasmiques anormales ne sont pas spécifiques pour la maladie de Tay-Sachs, mais se retrouvent dans la leucodystrophie métachromatique, de même que dans les mucopolysaccharidoses (Terry, 1970).

B) TYPE 3 DE LA GM₂-GANGLIOSIDOSE OU FORME JUVENILE DE GM₂-GANGLIOSIDOSE

Dans cette forme de GM₂-gangliosidose, on assiste également à une surcharge lipidique des différents organes, mais à un degré moindre, et sans atteinte des cellules épithéliales des tubes rénaux. Le système nerveux montre un ballonnement neuronal au niveau du cerveau et du cervelet, avec un cytoplasme spumeux, contenant du matériel PAS positif semblable à celui que l'on rencontre dans les deux autres types de GM₂-gangliosidose. La substance blanche cérébrale et cérébelleuse présente une légère démyélinisation avec cependant des axones plus ou moins bien conservés. On n'observe pas d'altérations axonales ou démyélinisantes dans les faisceaux spinaux et les nerfs périphériques. La réaction gliale du système nerveux central est faible. Dans les viscères, notamment dans le foie et la rate, on note une légère augmentation du ganglioside GM₂ (Volk et coll., 1969; Suzuki K. et coll., 1970).

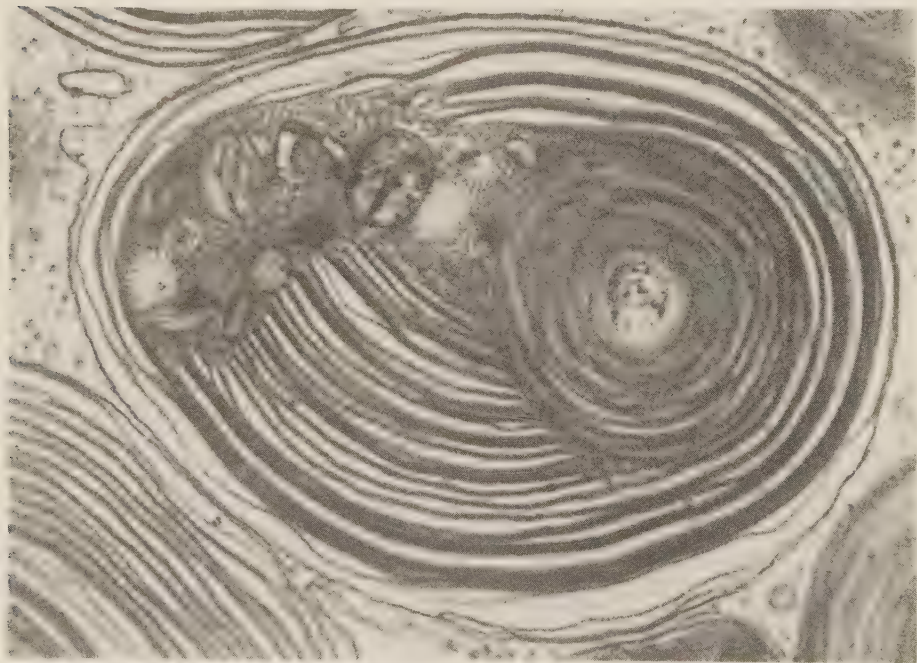


Figure 8 -- Maladie de Tay-Sachs. Structure lamellaire d'un corps membraneux cytoplasmique. (Agrandissement : 73 900 x)
(D'après R.D. Terry, 1970, p. 364)



Diagramme de l'arrangement moléculaire d'un corps membraneux cytoplasmique dans la maladie de Tay-Sachs

(Agrandissement 4.400.000 x) (D'après R.G. Terry, 1970)

Figure 9 — Ultrastructure d'un corps membraneux cytoplasmique, d'après Terry (1970).

5. Aspect biochimique des GM₂-gangliosidoses

Il ressort du tableau V que, dans les types 1 et 2, le ganglioside GM₂ est beaucoup plus augmenté que dans le type 3, et que l'asialoganglioside GM₂ est plus fortement augmenté dans le type 2 que dans les types 1 et 3.

TABLEAU V

Accumulation de gangliosides dans le cerveau des patients atteints de GM₂-gangliosidose (d'après O'Brien, 1972)

		Valeurs normales	GM ₂ - gangliosidoses		
			type 1	type 2	type 3
Gangliosides totaux		3 - 5	13 - 18	16,6	7 - 9,6
Asialo-gangliosides	GM ₁	0,2	trace	trace	trace
	GM ₂	0,2	3 - 6,5	9,3 - 13	1 - 1,5
Ganglioside	GM ₃	1 - 3	1 - 2	2	2 - 3
	GM ₂	1 - 3	78 - 90	86	39 - 59
	GM ₁	17 - 25	1 - 5	6	10 - 12
	GD _{1a}	35 - 45	3 - 10	5	20 - 25
	GD _{1b}	17 - 20	1 - 2	1	7 - 9
	GT	15 - 19	1 - 2	/	6 - 8

Lipides cérébraux — Dans la substance grise de cerveaux de patients atteints de GM₂-gangliosidose type 1, la concentration des lipides totaux et du cholestérol est normale, mais 8% du cholestérol est sous forme estérifiée, contre 1 à 2% dans les cerveaux sains. Les phospholipides totaux sont diminués, surtout la sphingomyéline et la phosphatidylétnolamine (Eeg-Olofsson et coll., 1966; Suzuki K. et coll., 1969).

Dans la substance blanche, par contre, les lipides totaux sont diminués de 50% du poids sec par rapport à la normale, et de 30% du poids non déshydraté. Les phospholipides sont diminués de 50% environ de la valeur normale, le cholestérol total l'est également, un pourcentage plus élevé que d'habitude étant sous forme estérifiée (Eeg-Olofsson et

coll., 1966; Suzuki K. et coll., 1969). Ces valeurs suggèrent l'existence d'un processus de démyélinisation.

Accumulation de ganglioside GM₂ dans les organes autres que le système nerveux — Eeg-Olofsson et coll. (1966) furent les premiers à démontrer que, dans la maladie de Tay-Sachs, le ganglioside GM₂ s'accumule également dans le foie et la rate. Puis Schneck et coll. (1969) en trouvèrent dans le coeur d'un petit patient. Suzuki K. et coll. (1969), étudiant le foie et la rate de trois enfants atteints de la maladie de Tay-Sachs, morts respectivement à l'âge de 33, 41 et 54 mois, décelèrent également des dépôts de ganglioside GM₂ dans ces organes. Normalement, dans le foie et la rate, le ganglioside GM₃ est plus abondant que le ganglioside GM₂. Dans leurs cas, ces auteurs ont noté autant, et même plus de ganglioside GM₂ que de GM₃.

Liquide céphalo-rachidien — Bernheimer (1968) rapporte un cas de maladie de Tay-Sachs, dans le liquide céphalo-rachidien duquel il a relevé du ganglioside GM₂ en grande concentration. Aronson et coll. (1959) ont trouvé, dans le sérum et le liquide céphalo-rachidien de patients atteints de la maladie de Tay-Sachs, une augmentation de la transaminase glutamo-oxalo-acétique, de l'aldolase et de la déshydrogénase lactique. L'augmentation de la transaminase glutamo-oxalo-acétique et de l'aldolase se voit aussi dans la maladie de Niemann-Pick. Tourtelotte et coll. (1962) notent une augmentation des sphingolipides non phosphorés dans le liquide céphalo-rachidien d'un patient atteint de la maladie de Tay-Sachs.

Sang — En 1962, Spiegel-Adolf et coll. mettent en évidence des lymphocytes vacuolés dans la maladie de Tay-Sachs, dont le nombre dépend de la durée de la maladie. Ils en ont aussi trouvé dans la maladie de Batten-Spielmeyer-Vogt, la maladie de Niemann-Pick, le gargoylisme, les maladies hérédo-dégénératives du système nerveux, les encéphalites et les tumeurs cérébrales. Ils remarquent en outre que les parents d'enfants atteints de la maladie de Tay-Sachs ont, eux aussi, des lymphocytes vacuolés. Edgar et coll. (1965) décrivent, chez des patients atteints de la maladie de Tay-Sachs, des érythrocytes contenant des quantités anormalement élevées de lipides liés à l'acide N-acétyl-neuraminique. Sastry et Stancer (1968) rapportent la présence de ganglioside GM₂ dans le sang de deux patients atteints de GM₂-gangliosidose, alors que dans le groupe de contrôle ce lipide était absent.

Balint et coll. (1967) signalent une diminution de sphingomyéline dans le stroma de globules rouges chez 6 patients atteints de la maladie de Tay-Sachs, et chez 9 parents d'enfants atteints sur 12. Balint et Kyriakides (1968) ont également mis en évidence une augmentation de

protéine, d'hexosamine, de thréonine, de sérine et d'acide sialique dans le stroma de globules rouges chez 9 patients atteints de la maladie de Tay-Sachs.

Accumulation viscérale de globoside — Dans le type 2 de la GM2-gangliosidose, il se produit une accumulation viscérale de globoside. Le globoside a la formule suivante : céramide-glucose-galactose-galactose-N-acétyl-galactosamine (Makita, 1964; Sandhoff et coll., 1968, 1971).

Selon O'Brien (1972) et Okada et coll. (1972), le taux de globoside dans le foie est augmenté jusqu'à 200 fois sa valeur normale, dans la rate 77 fois et dans les reins 10 fois. Dans le type 1 (maladie de Tay-Sachs classique), ce globoside viscéral est augmenté de 2 à 3 fois seulement (Sandhoff et coll., 1968). La présence de globoside dans les organes des patients, particulièrement dans les reins, distingue le type 2 (type Sandhoff) des types 1 et 3 des GM2-gangliosidoses, où le globoside est absent dans les reins et en quantité faible dans les autres organes (O'Brien, 1972; Vidailhet et coll., 1973).

Dans le type 3 de la GM2-gangliosidose, l'augmentation de ganglioside GM2 et d'asialo-ganglioside GM2 dans le cerveau est moins importante que dans les deux autres types; on note cependant une légère augmentation du ganglioside GM2 dans les organes, principalement dans le foie et dans la rate (Suzuki K. et coll., 1970).

6. EEG

Il n'y a pas d'altération du tracé, durant la première année de la vie. La deuxième année, il y a des décharges paroxystiques de haut voltage, des ondes lentes avec des pointes uniques ou multiples, et des complexes d'ondes pointues. Durant cette période, on assiste à des convulsions généralisées et à des crises myocloniques. Au stade terminal, ces pics électroencéphalographiques et ces crises convulsives diminuent (Schneck et coll., 1969).

7. Immunochimie

Dans le cerveau d'un malade atteint de la maladie de Tay-Sachs, Pascal et coll. (1967) ont pu mettre en évidence, par des anticorps anti-ganglioside GM2, un excès de ganglioside GM2. Il s'agit là d'un examen pratique, si l'on dispose de peu de matériel, et qui permet de localiser le ganglioside GM2 en excès par la méthode de fluorescence.

8. Étiologie des GM₂—gangliosidoses

A) Analyse des troubles métaboliques

On assiste dans ces affections à l'accumulation d'un monosialoganglioside spécifique et de son dérivé asialogangliosidique. Cette substance s'accumule progressivement dans le cytoplasme des cellules ganglionnaires, ainsi que dans les cellules de la substance grise et les axones de la substance blanche, pouvant aboutir à la nécrose cellulaire. Le matériel nécrotique est phagocyté par la glie environnante. On observe également une dégénérescence de la myéline.

Svennerholm (1967) a montré que ce ganglioside GM₂, qui signe les maladies de Tay-Sachs et de Sandhoff, contient le même rapport de C 18- et de C 20-sphingosine que le cerveau foetal normal. Il y aurait donc une immaturité dans la synthèse des gangliosides chez le nouveau-né atteint de la maladie de Tay-Sachs ou de Sandhoff.

B) Analyse enzymatique

Robinson et Stirling (1968) ont mis en évidence deux formes d'hexosaminidase dans le tissu humain normal, les formes A et B. Ces deux composantes possèdent l'activité bêta-D-N-acétyl-glucosaminidase et bêta-D-N-acétyl-galactosaminidase dans un rapport de 8:1. Ces mêmes auteurs, ainsi qu'*Okada et O'Brien* (1969) ont montré, par électrophorèse, la déficience de l'activité enzymatique de la forme A aussi bien dans le cerveau que dans le foie, les reins, la peau, les fibroblastes en culture, le sérum, le plasma et les leucocytes, chez 9 patients atteints de la maladie de Tay-Sachs; toute l'activité de l'hexosaminidase était limitée à la forme B. Chez les hétérozygotes pour cette maladie les valeurs étaient intermédiaires.

Dans la GM₂-gangliosidose type 2 (maladie de Sandhoff), les deux formes d'hexosaminidase sont absentes (*Sandhoff et coll.*, 1968) (Tableau VI).

La déficience en hexosaminidase A et B provoque l'accumulation de globoside rénal et d'asialoganglioside GM₂ (*Sandhoff*, 1969 et 1970). Dans le type 2 de la GM₂-gangliosidose, ou maladie de Sandhoff, l'accumulation d'asialoganglioside GM₂ ainsi que le dépôt de ganglioside au niveau du foie, de la rate, du coeur, des reins et du cerveau sont plus grands que dans la maladie de Tay-Sachs (*Vidailhet et coll.*, 1973).

TABLEAU VI

(d'après Vidailhet et coll., 1973)

Dosage de l'activité de la N-acétyl-bêta-D-hexosaminidase sérique, en nanomoles de substrat hydrolysé/ml/h., chez deux malades, l'un atteint de la maladie de Tay-Sachs, l'autre de la maladie de Sandhoff (Substrat : 4 méthyl-umbelliféryl-bêta-d-glucosaminide).

	activité totale	activité B	activité A
Maladie de Sandhoff	25	0	25
Maladie de Tay-Sachs	720	700 (97%)	20
Normal	500 $\pm$ 140	210 $\pm$ 50 43 %	290 $\pm$ 80 57 %

C) Mécanisme moléculaire

Selon *Desnick* et coll. (1972), les formes A et B de l'hexosaminidase consisteraient en plusieurs sous-unités, dont une seule serait commune aux deux enzymes, les autres étant spécifiques pour la forme A et la forme B. D'après les expériences de *van Someren et Beijersbergen* (1973), les hybrides provenant de cellules somatiques humaines et d'hamsters chinois semblent perdre les deux formes d'hexosaminidase humaines indépendamment l'une de l'autre. Cette découverte donne un argument en faveur de l'hypothèse de *Desnick* et coll. (1972).

Les résultats d'expériences avec des anti-corps anti-hexosaminidase ont conduit *Srivastava et Butler* (1973) à la conclusion que la forme A de cette enzyme doit être composée de sous-unités communes avec la forme B et de sous-unités spécifiques à la forme A. Ces résultats ne sont pas compatibles avec les conclusions de *van Someren et Beijersbergen* (1973), car le modèle de *Srivastava* et coll. ne permet pas une perte indépendante de la forme A et de la forme B de l'hexosaminidase chez les hybrides.

Dans ce contexte, *Ropers et Schwantes* (1973) ont trouvé, à l'électrophorèse de fibroblastes d'un patient atteint de la maladie de Sandhoff, une activité résiduelle au niveau des bandes A et B de l'enzyme, ainsi qu'une bande additionnelle. En examinant des fibroblastes humains normaux, des leucocytes et du tissu cérébral, ces deux auteurs mirent en évidence une bande C, située au même endroit que la bande additionnelle à la bande A et B, qu'ils avaient trouvée à l'électrophorèse de fibroblastes de leur malade.

La bande A se situe exactement entre les deux bandes des isoenzymes B et C. Compte tenu des résultats obtenus par *Srivastava et Butler*, l'explication fournie par *Ropers et Schwantes* se résume ainsi (tableau VII) : les formes B et C de l'hexosaminidase seraient des homomères différents, tandis que la forme A constituerait un hétéromère symétrique. Il y aurait donc deux loci pour l'hexosaminidase chez l'homme : l'un produirait les sous-unités de la forme B de l'enzyme, l'autre, celles de la forme C, alors que la forme A représenterait la somme des produits des gènes B et C.

TABLEAU VII

*Phénogénèse des troubles enzymatiques
dans les maladies de Tay-Sachs et de Sandhoff*

Affection	Gènes	Sous-unités	Forme de l'hexosaminidase
Normal	gène B	$\beta \beta$	B
	gène C	$\gamma \gamma$	C
		$\beta \gamma$	A
Maladie de Tay-Sachs	gène B	$\beta \beta$	B
	<i>mutation</i> du gène C	$\chi \chi$	ϕ
		$\beta \chi$	Δ
Maladie de Sandhoff	<i>mutation</i> du gène B	$\beta \beta'$	β
		$\beta' \gamma$	Δ
	gène C	$\gamma \gamma$	C

Néanmoins, d'après ces auteurs, il n'est pas à exclure que la bande C, trouvée dans les fibroblastes de la maladie de Sandhoff et, à un degré moindre, dans les tissus humains normaux, ne soit pas en relation avec les deux autres formes de l'hexosaminidase. Dans ce cas, il resterait alors à expliquer pourquoi cette iso-enzyme montre une activité augmentée dans la maladie de Sandhoff.

9. Diagnostic des GM2-gangliosidoses (Tableaux VIII et IX)

Pour reprendre la définition formulée par Sloan et Fredrickson (1972), le diagnostic de gangliosidose est posé lorsque l'on peut démontrer une anomalie dans le métabolisme des gangliosides. Cliniquement, le diagnostic des GM2-gangliosidoses est difficile à établir les six premiers mois de la vie, où l'on constate un retard psychomoteur progressif et surtout une réponse anormalement vive aux sons. Le diagnostic est confirmé, dans les types 1 et 2 de la GM2-gangliosidose, par la présence d'une tache rouge-cerise au fond d'oeil, accompagnée d'hypotonie et d'apathie.

TABLEAU VIII

Diagnostic différentiel des gangliosidoses GM1 et GM2
(d'après O'Brien, 1972; modifié)

	GM 2—gangliosidose			GM 1—gangliosidose	
	type 1 (Tay-Sachs)	type 2 (Sandhoff)	type 3 (juvénile)	type 1	type 2
âge d'apparition	3-6 mois	3-6 mois	2-6 ans	naissance	6-20 mois
décès	2-5 ans	2-5 ans	5-15 ans	0,5-2 ans	3-10 ans
retard psycho-moteur	+	+	+	+	+
faciès	visage de poupée	visage de poupée	normal	traits grossiers	normal
oedèmes	-	-	-	+	-
RX : malform. des os longs	-	-	-	+	+
RX : malform. des vertèbres	-	-	-	+	+
hépato-splénomégalie	-	-	-	+	-
FO : tache rouge-cerise	+	+	-	50 % +	-
rétinite pigmentaire	-	-	+	-	-
réponse en sursaut au son	+	+	+	+	+
macrocéphalie	+	+	-	rarement	-
macroglossie	-	-	-	+	-
épilepsie	+	+	+	+	+
cécité	précoce	précoce	tardive	précoce	tardive
lipidose neuronale	+	+	+	+	+
atteinte rénale	-	+	-	+	+
mucopolysaccharidurie	-	-	-	+	+
lymphocytes vacuolés	+	-	-	+	+
hexosaminidase A	absente	absente	déficiente	présente	présente
B	présente	absente	présente	présente	présente

TABLEAU IX
Diagnostic différentiel avec d'autres maladies métaboliques
(d'après Fredrickson et coll., 1972; Dorfman et coll., 1972; Moser, 1972 et O'Brien, 1972)

	GM ₁ -gangliosidose			GM ₂ -gangliosidose			maladie de Niemann-Pick	maladie de Hurler	leucodystrophie métachromatique	maladie de Gaucher
	type 1	type 2		type 1	type 2	type 3				
réaction en sursaut	+	+		+	+	+	0	0	0	0
lésions osseuses	+	±		0	0	0	0	+	0	+
FO : tache rouge-cerise	+	0		+	+	0	+	0	+	+
atteinte rénale	+	+		0	+	0	0	0	0	+
hépatosplénomégalie	+	0		0	0	0	+	+	0	+
inclusions lamellaires cytoplasmiques	+	+		+	+	+	+	+	+	+
lymphocytes vacuolés	+	+		+	0	0	+	+	+	0
nature des dépôts	ganglioside GM ₁			ganglioside GM ₂			sphingomyéline	mucopolysaccharide ganglioside	sulfatide	glucosyl-céramide
	mucopolysaccharide			globoside						
niveau de la déficience enzymatique	β-galactosidase			hexosaminidase A	A + B	A	sphingomyélinase	β-galactosidase ?	cérébrosidase-sulfatase	gluco-cérébrosidase

Résumé des principales caractéristiques différenciant les types 1 et 2 de la GM₂-gangliosidose — Dans les deux types, on assiste à une accumulation cérébrale de ganglioside GM₂, mais

- dans le type 2, ou maladie de Sandhoff, l'accumulation d'asialo-ganglioside GM₂ est plus forte que dans le type 1 ou maladie de Tay-Sachs;
- dans le type 2, la lipidose viscérale est importante et consiste en tétrahexoside céramide (globoside);
- dans le type 1 (maladie de Tay-Sachs), seule l'hexosaminidase A est déficiente, la forme B étant très active, alors que dans le type 2, les deux formes A et B de l'hexosaminidase sont inactives.

10. Epidémiologie et génétique

La maladie de Tay-Sachs est une maladie bien étudiée sur le plan génétique. Pour la maladie de Sandhoff, il en va autrement, bien qu'il existe une grande similitude génétique entre les deux affections, qui diffèrent cependant sur le plan épidémiologique (tableau X). Avec O'Brien (1972) et Okada et coll. (1972), on peut se demander, par exemple, si de nombreux cas non juifs Ashkenazi de la maladie de Tay-Sachs n'ont pas été, en fait, des cas de maladie de Sandhoff méconnus, vu la forte concordance des signes cliniques et pathologiques entre ces deux maladies.

Maladie de Tay-Sachs — De nombreux auteurs (Slome, 1933; Kténides, 1954; Myrianthopoulos, 1962; Aronson et Volk, 1962; Aronson, 1964, et d'autres) s'accordent pour constater une prédilection de l'affection chez les juifs Ashkenazi originaires des provinces baltes (fig. 10).

Selon ces mêmes auteurs, la maladie se transmet d'après le mode récessif autosomique, à pénétrance presque complète. L'état hétérozygote, chez les juifs Ashkenazi, est estimé à 1:30, chez les juifs Sépharim (Espagne, Portugal) à 1:100, et chez les juifs Yéménites, ainsi que chez les non juifs, à 1:300 (Volk et coll., 1970). Le taux de consanguinité est très élevé, favorisant la manifestation de la maladie (Slome, 1933; Kténides, 1954). Les sexes sont atteints à proportion égale (Aronson et Volk, 1962).

Maladie de Sandhoff — Malgré le peu de recul depuis la découverte de ce type, il semble que la maladie de Sandhoff présente quelques similitudes avec la maladie de Tay-Sachs. Parmi les cas publiés, nous relevons que la transmission se fait sur un mode récessif autosomique, avec atteinte des deux sexes, et que la consanguinité joue un rôle

TABLEAU X

Comparaison des différentes formes de GM₂—gangliosidose sur le plan épidémiologique et génétique
(d'après O'Brien, 1972)

<i>noms courants</i>	<i>classification biochimique</i>	<i>nombre de patients</i>	<i>mode de transmission</i>	<i>ethnie</i>
maladie de Tay-Sachs	GM ₂ —gangliosidose type 1	milliers	autosomique récessif	familles juives Ashkenazi 80 % familles non juives 20 %
maladie de Sandhoff	GM ₂ —gangliosidose type 2	10	autosomique récessif	pan-ethnique
forme juvénile de la GM ₂ —gangliosidose	GM ₂ —gangliosidose type 3	5	autosomique récessif	pan-ethnique



Carte géographique des provinces baltiques indiquant la répartition des cas de maladie de Tay-Sachs chez les familles juives.

Figure 10 — Répartition des cas de maladie de Tay-Sachs dans les familles juives des provinces baltiques.

(D'après Myrianthopoulos et Aronson, 1967, p. 434)

important dans l'incidence de l'affection. De plus, il n'existe apparemment aucun rapport direct avec une quelconque appartenance à un groupe ethnique ou religieux, contrairement à ce que l'on observe dans la maladie de Tay-Sachs (Sandhoff et coll., 1968; Suzuki Y. et coll., 1971 b; Okada et coll., 1972; Vidailhet et coll., 1973). Dans le cas que nous avons étudié, on note une consanguinité des parents, qui sont des cousins au deuxième degré. En outre, les deux familles proviennent de souches chrétiennes.

GM2-gangliosidose de type juvénile — Nous possédons encore trop peu de cas dans la littérature pour en tirer des conclusions définitives.

Néanmoins, la transmission paraît également récessive, les deux sexes sont touchés par la maladie et il n'y a pas de prédilection ethnique (Bernheimer et Seitelberger 1968; Volk et coll., 1969; Okada et coll., 1970; Suzuki K. et coll., 1970).

Investigations diagnostiques et génétiques — Les GM2-gangliosidoses peuvent être diagnostiquées biochimiquement par le dosage de l'activité de l'hexosaminidase, dans le sérum, les leucocytes, les fibroblastes en culture, également dans le cerveau, le muscle squelettique, le foie, la rate ou les reins (Okada et coll., 1971; Suzuki Y. et coll., 1971 b; Sloan et coll., 1972). A la naissance, ces examens peuvent se faire par la prise directe de sang au cordon (O'Brien, 1972). Le dosage de l'hexosaminidase sérique permet également de dépister les hétérozygotes pour la maladie de Tay-Sachs, de Sandhoff, ou pour la forme juvénile de la GM2-gangliosidose (Suzuki Y. et coll., 1971 a; O'Brien, 1972). O'Brien et coll. (1970) notent cependant une discrète diminution de l'activité de l'hexosaminidase A sérique chez des patients atteints de diabète sucré, de maladies où la nécrose tissulaire est importante (par exemple dans le cas d'infarctus du myocarde, d'hépatite, etc.) ou bien au cours de la grossesse. Dans ces cas, la détection des hétérozygotes se révèle plus délicate. Chez la mère de notre patiente, nous avons pu faire la preuve d'hétérozygotie pour la maladie de Sandhoff, sous la forme d'une baisse notable de l'activité des deux formes A et B de l'hexosaminidase de fibroblastes cultivés à partir d'une biopsie cutanée, montrant des valeurs intermédiaires entre les valeurs normales et celles trouvées dans la maladie de Sandhoff.

Diagnostic prénatal de la GM2-gangliosidose

- A) *Maladie de Tay-Sachs* — Schneck et coll. (1970 b), après avoir prélevé par amniocentèse des cellules ainsi que du liquide amniotique, durant le 2ème trimestre de la grossesse, ont pu déterminer une forte diminution de l'activité de l'hexosaminidase A dans les cellules et le liquide amniotique. L'examen histologique du fœtus, âgé de 21 semaines, confirma le diagnostic de maladie de Tay-Sachs. O'Brien et coll. (1970), Padeh et Navon, (1971), Navon et Padeh (1971), ainsi que O'Brien (1972) obtiennent de mêmes résultats, qui permettent le dépistage "in utero" de cette affection par simple amniocentèse.
- B) *Maladie de Sandhoff* — L'examen des cellules et du liquide amniotiques offre les mêmes avantages que dans la maladie de Tay-Sachs, depuis que O'Brien et coll. (1971 a et b) et Delvin et coll. (1972) ont mis en évidence les formes A et B de l'hexosaminidase dans le liquide amniotique et les cellules amniotiques cultivées ou non cultivées.

- C) *GM2-gangliosidose juvénile* — Okada et coll. (1970) rapportent le cas d'une mère, ayant donné tout d'abord naissance à un garçon atteint d'une forme juvénile de GM2-gangliosidose. L'amniocentèse pratiquée lors d'une deuxième grossesse révéla une activité hexosaminidase normale; la naissance d'une fillette saine permit de confirmer ce diagnostic "in utero".

Le diagnostic "in utero" étant ainsi accessible, nous avons la possibilité, en cas de déficience de l'activité hexosaminidase des cellules ou du liquide amniotiques, de provoquer un avortement thérapeutique, dans le but de prévenir la naissance d'un enfant atteint de GM2-gangliosidose.

11. *Traitement et prophylaxie*

Il n'existe actuellement aucun traitement pour n'importe quelle forme de GM2-gangliosidose. La seule conduite à tenir est d'ordre prophylactique. Il n'est pas vain d'insister sur l'importance du conseil génétique, surtout lorsqu'il s'agit d'un couple consanguin désirant avoir des enfants. Le dépistage des hétérozygotes dans les familles présentant certains risques sera effectué, et si l'on soupçonne la possibilité d'homozygotie de l'enfant en gestation, dans le cadre d'une famille déjà atteinte par l'affection, l'amniocentèse sera proposée vers la 12ème semaine de la grossesse.

RESUME

L'auteur rapporte le cas d'une fillette morte à l'âge de deux ans et demi avec le diagnostic de maladie de Sandhoff et de cardiopathie non cyanogène. Dans l'anamnèse familiale, on relève que ses parents sont cousins au deuxième degré et de religion chrétienne. L'aspect clinique et ophtalmologique (tache rouge-cerise au fond d'oeil) fait penser à une maladie de Tay-Sachs, de même que l'examen macroscopique du système nerveux qui montre un état granuleux avec démyélinisation de la substance blanche cérébrale, ainsi qu'un état spongieux de la substance grise du cerveau. La moelle présente des neurones ballonnés, remplis d'une substance PAS-positive, et une gliose fibrillaire. Les reins contiennent également une substance PAS-positive au niveau de la membrane basale des capillaires glomérulaires et dans quelques tubes rénaux. L'examen biochimique a permis de constater l'absence des deux composantes A et B de la bêta-N-acétyl-hexosaminidase. L'atteinte rénale, ainsi que l'absence totale d'hexosaminidase ont conduit au diagnostic de maladie de Sandhoff. A cette occasion, l'auteur, après un bref rappel historique,

analyse les différentes formes de GM2-gangliosidose en mettant l'accent sur les troubles enzymatiques qui différencient les trois types de la maladie :

- a) le type 1 ou maladie de Tay-Sachs, dans lequel seule l'activité A de l'hexosaminidase est absente,
- b) le type 2 ou maladie de Sandhoff, dans lequel les deux activités A et B de l'hexosaminidase sont déficientes,
- c) le type juvénile, dans lequel l'activité A est partiellement absente.

L'auteur, enfin, discute l'hérédité et l'épidémiologie et rappelle les possibilités de dépistage des hétérozygotes pour la GM2-gangliosidose, dans un but prophylactique, chez les familles susceptibles d'être touchées par la maladie.

SUMMARY

The author reports the case of a girl who died aged 2 1/2 years. The diagnosis was Sandhoff's disease combined with a non-cyanogenic cardiopathy. The family history showed that the parents were second-degree cousins and of Christian faith. Clinical and ophthalmological symptoms (cherry red spot at the macula) suggested Tay-Sachs disease; moreover, macroscopic examination of the central nervous system revealed a granulous condition with demyelination of the cerebral white matter in addition to a spongy condition of the grey matter of the brain. The spinal marrow showed ballooned neurones, filled with a PAS-positive substance, as well as a fibrillary gliosis. The kidneys also contained a PAS-positive substance in the basal membrane of the glomerular capillaries and in some of the renal tubes. Biochemical tests showed the absence of the two components A and B of the beta-N-acetyl-hexosaminidase. The affected kidneys as well as the total absence of hexosaminidase supported the diagnosis of Sandhoff's disease.

The author analyses the different forms of GM2-gangliosidosis, emphasizing the enzymatic disorders which distinguish the three types of the disease :

- a) type 1 or Tay-Sachs disease, in which only the A element of hexosaminidase is absent;
- b) type 2 or Sandhoff's disease, in which both elements A and B of the hexosaminidase are deficient;
- c) the juvenile type in which the A element is partly absent.

Finally, the author discusses the heredity and epidemiology of the GM₂-gangliosidosis and mentions the possibilities of screening the heterozygotes for this condition, in order to prevent its manifestation in families liable to be affected.

ZUSAMMENFASSUNG

Der Verfasser berichtet über einen Fall von Sandhoffscher Krankheit vergesellschaftet mit nicht-cyanogener Kardiopathie bei einem Mädchen, das im Alter von 2 1/2 Jahren gestorben ist. Die Eltern sind Geschwisterkinder zweiten Grades und christlichen Glaubens. Sowohl die klinischen als auch ophthalmologischen Symptome (kirschroter Fleck der Makula) wiesen auf eine Tay-Sachssche Krankheit hin. Die makroskopische Untersuchung des ZNS liess eine körnige Beschaffenheit, eine Demyelinisation der weissen Substanz sowie ein spongiöses Aussehen der grauen Substanz erkennen. Das Rückenmark zeigte ballonförmige Neuronen, die mit einer PAS-positiven Substanz gefüllt waren, sowie eine fibrilläre Gliosis. Die Nieren enthielten gleichfalls eine PAS-positive Substanz in der Basalmembran der glomerulären Kapillaren sowie in einigen Tubuli. Biochemische Untersuchungen ergaben das Fehlen der beiden Komponenten A und B der β -N-acetyl-Hexosaminidase. Das Befallensein der Nieren sowie das totale Fehlen der Hexosaminidase bestätigten die Diagnose einer Sandhoffschen Krankheit.

Der Verfasser beschreibt darauf die drei verschiedenen Formen der GM₂-Gangliosidosis, und schildert besonders die enzymatischen Störungen, die diese Krankheitsformen begleiten :

- a) Typ 1 (Tay-Sachssche Krankheit) mit Fehlen der Hexosaminidase A;
- b) Typ 2 (Sandhoffsche Krankheit) mit Fehlen der Hexosaminidase A und B;
- c) der juvenile Typus mit bloss partiellem Fehlen von Hexosaminidase A.

Zum Schluss geht der Verfasser auf die Vererbung und Epidemiologie der GM₂-Gangliosidosis ein, wobei er vor allem die Möglichkeit der Prophylaxie der Krankheit in prädisponierten Familien mittels Identifizierung der Heterozygoten betont.

BIBLIOGRAPHIE

1. ARONSON S.M.: Epidemiology. In : Volk B.W.: Tay-Sachs disease, p. 118-153. Grune and Stratton, New York, 1964.
2. ARONSON S.M. and MYRIANTHOPOULOS N.C.: Epidemiology and genetic of the sphingolipidoses. In : Vinken P.J. and Bruyn G.W.: Handbook of clinical neurology, 10, p. 556-587. North-Holland Publishing Company, Amsterdam, 1970.
3. ARONSON S.M., SAIFER A. and VOLK B.W.: Serial enzyme studies of serum and cerebrospinal fluid in amaurotic family idiocy. *A.M.A. J. Dis. Child.*, 97, 684-690, 1959.
4. ARONSON S.M., VALSAMIS M.P. and VOLK B.W.: Infantile amaurotic family idiocy : occurrence, genetic considerations and pathophysiology in the non-Jewish infant. *Pediatrics*, 26, 229-242, 1960.
5. ARONSON S.M. and VOLK B.W.: Genetic and demographic considerations concerning Tay-Sachs disease. In : Aronson S.M. and Volk B.W.: Cerebral sphingolipidoses, p. 375-394. Academic Press, New York, 1962.
6. ARONSON S.M. and VOLK B.W.: Pathogenesis of white matter changes in Tay-Sachs disease. In : Aronson S.M. and Volk B.W.: Cerebral sphingolipidoses, p. 15-28. Academic Press, New York, 1962.
7. ATTAL C., FARKAS-BARGETON E., EDGAR G.W.F., GIRARD F., PHA-HUU-TRUNG and MOZZICONACCI P.: Idiotie amaurotique infantile avec surcharge viscérale. *Ann. Pédiat.*, 14, 457-465, 1967.
8. BALINT J.A. and KYRIAKIDES E.C.: Studies of red cell stromal proteins in Tay-Sachs disease. *J. clin. Invest.*, 47, 1858-1863, 1968.
9. BALINT J.A., KYRIAKIDES E.C. and SPITZER H.L.: On the chemical changes in the red cell stroma in Tay-Sachs disease : their value as genetic tracers. In : Aronson S.M. and Volk B.W.: Inborn disorders of sphingolipid metabolism, p. 423-430. Pergamon Press, Oxford, 1967.
10. BATTEN F.E.: Cerebral degeneration with symmetrical changes in the maculae in two members of a family. *Trans. ophthal. Soc. U.K.*, 23, 386-390, 1903.
11. BEGAUX C. et DECOCK G.: La neuropathologie oculaire des abiotrophies, en particulier l'aspect anatomo-pathologique de la rétine dans les idioties amaurotiques. 18ème Congr. Ass. Pédiatres Langue franç., Genève, 2, p. 200-220. Karger, Bâle, 1961.
12. BERNHEIMER H.: Ganglioside im liquor cerebrospinalis und Tay-Sachssche Erkrankung. *Klin. Wschr.*, 46, 258-261, 1968.
13. BERNHEIMER H. und SEITELBERGER F.: Über das Verhalten der Ganglioside im Gehirn bei zwei Fällen von spätingfantiler amaurotischer Idiotie. *Wien. klin. Wschr.*, 80, 163-164, 1968.
14. BIELSCHOWSKY M.: Über spätingfantile familiäre amaurotische Idiotie mit Kleinhirnsymptomen. *Deutsch. Z. Nervenheilk.*, 50, 7-29, 1914.
15. BRADY R.O.: Tay-Sachs disease. *New Engl. J. Med.*, 281, 1243-1244, 1969.
16. DELVIN E., SCRIVER C.R., POTTIER A., CLOW C.L. et GOLDMAN H.: Maladie de Tay-Sachs : dépistage et diagnostic prénatal. *Un. méd. Can.*, 101, 683-688, 1972.

17. DESNICK R.J., SNYDER P.D., DESNICK S.J., KRIVIT W. and SHARP H.L.: Sandhoff's disease : Ultra-structural and biochemical studies. In : Volk B.W. and Aronson S.M.: Sphingolipids, sphingolipidoses and allied disorders, p. 351-371. Plenum Press, New York-London, 1972.
18. DORFMAN A. and MATALON R.: The mucopolysaccharidoses. In : Stanbury J.B., Wyngaarden J.B. and Fredrickson D.S.: The metabolic basis of inherited disease, third edition, p. 1218-1272. MacGraw-Hill Book Company, New York, 1972.
19. EDGAR G.W.F., HOOGWINKEL G.J.M. and BORRI P.: Erythrocyte lipids in amaurotic familial idiocy. *Lancet*, 1965/II, 693.
20. EEG-OLOFSSON O., KRISTENSSON K., SOURANDER P. and SVENNERHOLM L.: Tay-Sachs disease. *Acta Paediat. Scand.*, 55/6, 546-562, 1966.
21. EPSTEIN J.: Amaurotic familial idiocy. *N. Y. J. Med.*, 106, 887-889, 1917.
22. FALKENHEIM K.: Über familiäre amaurotische Idiotie. *Jahrb. Kinderheilk.*, 54, 123-171, 1901.
23. FRANCESCHETTI A., KLEIN D. et BABEL J.: Les manifestations oculaires des troubles primitifs du métabolisme des lipides. Etude clinique, génétique et anatomo-pathologique. *Arch. Neuropsychiat.*, 13, 69-160, 1955.
24. FRANCESCHETTI A., WILDI E. et KLEIN D.: Examen anatomo-clinique d'un cas d'idiotie amaurotique infantile (Tay-Sachs). *Acta Genet.*, 5, 343-357, 1955.
25. FREDRICKSON D.S. and SLOAN H.R.: Glucosyl ceramid lipidoses : Gaucher's disease. In : Stanbury J.B., Wyngaarden J.B. and Fredrickson D.S.: The metabolic basis of inherited disease, third edition, p. 730-759. MacGraw-Hill Book Company, New York, 1972.
26. FREDRICKSON D.S. and SLOAN H.R.: Sphingomyelin lipidoses : Niemann-Pick disease. In : Stanbury J.B., Wyngaarden J.B. and Fredrickson D.S.: The metabolic basis of inherited disease, third edition, p. 783-807. MacGraw-Hill Book Company, New York, 1972.
27. GONATAS N.K., BAIRD H.W. and EVANGELISTA I.: The fine structure of neocortical synapses in infantile amaurotic idiocy. *J. Neuropath. exp. Neurol.*, 27, 39-49, 1968.
28. HALARIS A. and JATZKEWITZ H.: Electron histochemical demonstration of gangliosides in normal and Tay-Sachs brain tissue. *Acta Neuropath.*, 13, 157-168, 1969.
29. HIGIER H.: Weiteres zur Klinik der Tay-Sachsschen familiären paralytischen amaurotischen Idiotie. *Zbl. ges. Psychiat. Neurol.*, 20, 843-851, 1901.
30. HULTBERG B.: N-acetylhexosaminidase activities in Tay-Sachs disease. *Lancet*, 1969/II, 1195.
31. JAMPEL R.S.: Eye movements in Tay-Sachs disease. *Neurology*, 14, 1013-1019, 1964.
32. JANSKY J.: Über einen noch nicht beschriebenen Fall der familiären amaurotischen Idiotie mit Hypoplasie des Kleinhirns. *Z. Erforsch. Behandl. jugendl. Schwachsinns*, 3, 86-88, 1909-1910.
33. KANOF A., ARONSON S.M. and VOLK B.W.: Clinical progression of amaurotic family idiocy. *A.M.A. J. Dis. Child.*, 97, 656-662, 1959.

34. KINGDON E.C.: A rare fatal disease of infancy, with symmetrical changes at the macula lutea. *Trans. ophthal. Soc. U.K.*, 12, 126-137, 1892.
35. KLENK E.: Beiträge zur Chemie der Lipidosen (3. Mitteilung). Niemann-Picksche Krankheit und amaurotische Idiotie. *Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem.*, 262, 128-143, 1939-1940.
36. KLENK E.: Über die Ganglioside des Gehirns bei der infantilen amaurotischen Idiotie vom Typus Tay-Sachs. *Ber. dtsh. chem. Ges.*, 75, 1632-1636, 1942.
37. KLENK E.: On gangliosides. *A.M.A. J. Dis. Child.*, 97, 711-714, 1959.
38. KOLODNY E.H., BRADY R.O. and VOLK B.W.: Demonstration of an alteration of ganglioside metabolism in Tay-Sachs disease. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 37, 526-531, 1969.
39. KRISTENSSON K., OLSSON Y. and SOURANDER P.: Peripheral nerve changes in Tay-Sachs and Batten-Spielmeyer-Vogt disease. *Acta Path. Microbiol. Scand.*, 70, 630-632, 1967.
40. KTENIDES M.A.: Au sujet de l'hérédité de l'idiotie amaurotique infantile (Tay-Sachs). Thèse No 2264, Genève, 1954.
41. KUFS H.: Über eine Spätform der amaurotischen Idiotie und ihre heredo-familiäre Grundlage. *Z. neurol. Psychiat.*, 95, 169-188, 1925.
42. LAZARUS S., WALLACE B.J. and VOLK B.W.: Neuronal enzyme alterations in Tay-Sachs disease. *Amer. J. Path.*, 41, 579-588, 1962.
43. LEDEEN R., SALSMAN K. and CABRERA M.: Structural studies of the Tay-Sachs ganglioside and its normal brain counterpart. In : Aronson S.M. and Volk B.W.: Inborn disorders of sphingolipid metabolism, p. 231-240. Pergamon Press, Oxford, 1967.
44. MAKITA A.: Biochemistry of organ glycolipids. Isolation of human kidney glucolipids. *J. Biochem. (Tokyo)*, 55, 269-276, 1964.
45. MAKITA A. and YAMAKAWA T.: The glycolipids of the brain of Tay-Sachs disease. The chemical structures of a globoside and main ganglioside. *Jap. J. exp. Med.*, 33, 361-368, 1963.
46. MOSER H.W.: Sulfatide lipidosis : Metachromatic leucodystrophy. In : Stanbury J.B. Wyngaarden J.B. and Fredrickson D.S.: The metabolic basis of inherited disease, third edition, p. 687-729. MacGraw-Hill Book Company, New York, 1972.
47. MYRIANTHOPOULOS N.C.: Some epidemiologic and genetic aspects of Tay-Sachs disease. In : Aronson S.M. and Volk B.W.: Cerebral sphingolipidoses, p. 359-374. Academic Press, New York, 1962.
48. MYRIANTHOPOULOS N.C. and ARONSON S.M.: Reproductive fitness and selection in Tay-Sachs disease. In : Aronson S.M. and Volk B.W.: Inborn disorders of sphingolipid metabolism, p. 431-441. Pergamon Press, Oxford, 1967.
49. NAVON R. and PADEH B.: Prenatal diagnosis of Tay-Sachs genotypes. *Brit. med. J.*, 4, 17-20, 1971.
50. NORMAN R.M., URICH H., TINGEY A.H. and GOODBODY R.A.: Tay-Sachs disease with visceral involvement and its relationship to Niemann-Pick disease. *J. Path. Bact.*, 78, 409-421, 1959.

51. NORMAN R. and WOOD N.: A congenital form of amaurotic family idiocy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 4, 175-190, 1941.
52. O'BRIEN J.S.: Generalized gangliosidosis. *J. Pediat.*, 75, 167-186, 1969 (a).
53. O'BRIEN J.S.: Five gangliosidoses. *Lancet*, 1969/II, 805 (b).
54. O'BRIEN J.S.: Ganglioside-storage disease. *New Engl. J. Med.*, 284, 893-896, 1971.
55. O'BRIEN J.S.: Ganglioside storage disease. In : Harris H. and Hirschhorn K.: *Advances in human Genetics*, 3, p. 39-98. Plenum Press, New York, 1972.
56. O'BRIEN J.S., OKADA S., CHEN A. and FILLERUP D.L.: Tay-Sachs disease : Detection of heterozygotes and homozygotes by serum hexosaminidase assay. *New Engl. J. Med.*, 283, 15-20, 1970.
57. O'BRIEN J.S., OKADA S., FILLERUP D.L., VEAT M.L., ADORNATO B., BRENNER P.H. and LEROY J.G.: Tay-Sachs disease : prenatal diagnosis. *Science*, 172, 61-64, 1971 a.
58. O'BRIEN J.S., OKADA S., HO M.W., FILLERUP D.L., VEAT M.L. and ADAMS K.: Ganglioside storage disease. *Fed. Proc.*, 30, 956-969, 1971 b.
59. OKADA S., McCREA M. and O'BRIEN J.S.: Sandhoff's disease (GM₂ gangliosidosis type 2) : Clinical, chemical and enzyme studies in five patients. *Pediat. Res.*, 6, 606-615, 1972.
60. OKADA S. and O'BRIEN J.S.: Tay-Sachs disease : Generalised absence of a beta-D-N-acetylhexosaminidase component. *Science*, 165, 698-700, 1969.
61. OKADA S., VEAT M.L., LEROY J. and O'BRIEN J.S.: Ganglioside GM₂ storage disease : Hexosaminidase deficiencies in cultured fibroblasts. *Amer. J. Hum. Genet.*, 23, 55-61, 1971.
62. OKADA S., VEAT M.L. and O'BRIEN J.S.: Juvenile GM₂ gangliosidosis : partial deficiency of hexosaminidase A. *J. Pediat.*, 77, 1063-1065, 1970.
63. PADEH B. and NAVON R.: Diagnosis of Tay-Sachs disease by hexosaminidase activity in leukocytes and amniotic fluid cells. *Israel J. med. Sci.*, 7, 259-263, 1971.
64. PASCAL T.A., SAIFER A. and GITLIN J.: Comparative studies of normal human and Tay-Sachs gangliosides : an immunochemical approach. In : Aronson S.M. and Volk B.W.: *Inborn disorders of sphingolipid metabolism*, p. 289-301. Pergamon Press, Oxford, 1967.
65. RABINOWICZ T. et KLEIN D.: Nouvelle observation d'un type particulier de gangliosidose GM₂, avec augmentation anormale de globoside dans les reins et absence des composants A et B de la bêta-N-acétyl-hexosaminidase (gangliosidose GM₂ généralisée). *Schweiz. Arch. Neurol*, 108, 304, 1971.
66. ROBINSON D. and STIRLING J.L.: N-acetyl-beta-glucosaminidase in human spleen. *Biochem. J.*, 107, 321-327, 1968.
67. ROPERS H.H. and SCHWANTES U.: On the molecular basis of Sandhoff's disease. *Humangenetik*, 20, 167-170, 1973.
68. SACHS B.: On arrested cerebral development with special reference to its cortical pathology. *J. Nerv. Ment. Dis.*, 14, 541-553, 1887.
69. SACHS B.: A family form of idiocy, generally fatal, associated with early blindness. *J. Nerv. Ment. Dis.*, 21, 475-479, 1896.

70. SAIFER A.: The biochemistry of Tay-Sachs disease. In : Volk B.W.: Tay-Sachs disease, p. 68-117. Grune and Stratton, New York, 1964.
71. SAMUELS S., KOREY S.R., GONATAS J., TERRY R. and WEISS M.: The membranous granules in Tay-Sachs disease. In : Aronson S.M. and Volk B.W.: Cerebral sphingolipidoses, p. 309-315. Academic Press, New York, 1962.
72. SANDHOFF K.: Variation of beta-N-acetylhexosaminidase pattern in Tay-Sachs disease. *FEBS Letters*, 4, 351-354, 1969.
73. SANDHOFF K.: The hydrolysis of Tay-Sachs ganglioside (TSG) by human N-acetyl-beta-D-hexosaminidase A. *FEBS Letters*, 11, 342-344, 1970.
74. SANDHOFF K., ANDREAE U. and JATZKEWITZ H.: Deficient hexosaminidase activity in an exceptional case of Tay-Sachs disease with additional storage of kidney globoside in visceral organs. *Life Sciences*, 7, 283-288, 1968.
75. SANDHOFF K., HARZER K., WASSLE W. and JATZKEWITZ H.: Enzyme alterations and lipid storage in three variants of Tay-Sachs disease. *J. Neurochem.*, 18, 2469-2489, 1971.
76. SASTRY P.S. and STANCER H.C.: Blood gangliosides in infantile amaurotic idiocy. *Clin. Chim. Acta*, 20, 487-489, 1968.
77. SCHAFFER K.: Ueber einen Fall von Tay-Sachs'scher amaurotischer Idiotie mit Befund. *Wien. klin. Rdsch.*, 16, 1902.
78. SCHAFFER K.: Zur Pathogenese der Tay-Sachs'schen amaurotischen Idiotie. *Neurol. Cbl.*, 24, 386-392, 437-448, 1905.
79. SCHNECK L.: The clinical aspects of Tay-Sachs disease. In : Volk B.W.: Tay-Sachs disease, p. 16-35. Grune and Stratton, New York, 1964.
80. SCHNECK L., FRIEDLAND J., POURFAR M., SAIFER A. and VOLK B.W.: Hexosaminidase activities in a case of systemic GM₂ gangliosidosis of late infantile type. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 133, 997-998, 1970 (a).
81. SCHNECK L., FRIEDLAND J., VALENTI C., ADACHI M., AMSTERDAM D. and VOLK B.W.: Prenatal diagnosis of Tay-Sachs disease. *Lancet*, 1970/I, 582-583 (b).
82. SCHNECK L., KLEINBERG W. and VOLK B.W.: Cardiac gangliosides in sphingolipidoses. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 130, 404-406, 1968.
83. SCHNECK L., MAISEL J. and VOLK B.W.: The startle response and serum enzyme profil in early detection of Tay-Sachs disease. *J. Pediat.*, 65, 749-756, 1964.
84. SCHNECK L. and VOLK B.W.: Clinical manifestations of Tay-Sachs disease and Niemann-Pick disease. In : Aronson S.M. and Volk B.W.: Inborn disorders of sphingolipid metabolism, p. 403-411. Pergamon Press, Oxford, 1967.
85. SCHNECK L., VOLK B.W. and SAIFER A.: The gangliosidoses. *Amer. J. Med.*, 46, 245-263, 1969.
86. SJÖGREN T.: Die juvenile amaurotische Idiotie. Klinische und erblichkeitsmedizinische Untersuchungen. *Hereditas*, 14, 197-425, 1931.

87. SLOAN H.R. and FREDRICKSON D.S.: GM₂ gangliosidoses : Tay-Sachs disease. In : Stanbury J.B., Wyngaarden B. and Fredrickson D.S.: The metabolic basis of inherited disease, third edition, p. 615-638. McGraw-Hill Book Company, New York, 1972.
88. SLOME D.: The genetic basis of amaurotic family idiocy. *J. Genet.*, 27, 363-372, 1933.
89. SOMEREN H. van and BEIJERSBERGEN van HENEGOUVEN H.: Independent loss of human hexosaminidases A and B in man-Chinese hamster somatic cell hybrids. *Human-genetik*, 18, 171-174, 1973.
90. SPIEGEL-ADOLF M., BAIRD H.W., COLEMAN H.S. and SZEKELY E.G.: Vacuolized blood lymphocytes in the lipidoses and other central nervous system diseases with special reference to histochemical studies. In : Aronson S.M. and Volk B.W.: Cerebral sphingolipidoses, p. 129-140. Academic Press, New York, 1962.
91. SPIELMEYER W.: Über familiäre amaurotische Idiotien. *Neurol. Zentralbl.*, 24, 620-621, 1905.
92. SRIVASTAVA S. and BUTLER E.: Hexosaminidase-A and Hexosaminidase-B : Studies in Tay-Sachs and Sandhoff's disease. *Nature*, 241, 463, 1973.
93. SUZUKI K., SUZUKI K. and KAMOSHITA S.: Chemical pathology of GM₁ gangliosidosis (generalised gangliosidosis). *J. Neuropath. Exp. Neurol.*, 28, 25-73, 1969.
94. SUZUKI K., SUZUKI K., RAPIN I., SUZUKI Y. and ISHI N.: Juvenile GM₂-gangliosidosis. *Neurology*, 20, 190-204, 1970.
95. SUZUKI Y., BERMAN P.H. and SUZUKI K.: Detection of Tay-Sachs disease heterozygotes by assay of Hexosaminidase A in serum and leukocytes. *J. Pediat.*, 78, 643-647, 1971 a.
96. SUZUKI Y., JACOB J.C., SUZUKI K., KUTTY K.M. and SUZUKI K.: GM₂ gangliosidose with total hexosaminidase deficiency. *Neurology*, 21, 313-328, 1971 b.
97. SUZUKI Y. and SUZUKI K.: Partial deficiency of hexosaminidase component A in juvenile GM₂ gangliosidosis. *Neurology (Minneap.)*, 20, 848-851, 1970.
98. SVENNERHOLM L.: The chemical structure of normal human brain and Tay-Sachs gangliosides. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 9, 436-441, 1962.
99. SVENNERHOLM L.: The gangliosides. *J. Lipid. Res.*, 5, 145-155, 1964.
100. SVENNERHOLM L.: The metabolism of gangliosides in cerebral lipidoses. In : Aronson S.M. and Volk B.W.: Inborn disorders of sphingolipid metabolism, p. 169-186. Pergamon Press, Oxford, 1967.
101. SVENNERHOLM L. and RAAL A.: Composition of brain gangliosides. *Bioch. Biophys. Acta*, 53, 422-424, 1961.
102. TAY W.: Symmetrical changes in the region of the yellow spot in each eye of an infant. *Trans. Ophthal. Soc. U.K.*, 1, 55-57, 1881.
103. TERRY R.D.: Electron microscopy of selected neurolipidoses. In : Vinken P.J. and Bruyn G.M.: Handbook of clinical neurology, 10, p. 362-384. North-Holland Publishing Company, Amsterdam, 1970.

104. TERRY R.D. and KOREY S.R.: Membranous cytoplasmic granules in infantile amaurotic idiocy. *Nature*, 188, 1000-1002, 1963.
105. TERRY R.D., KOREY S.R. and WEISS M.: Electron microscopy of the cerebrum in Tay-Sachs disease. In : Aronson S.M. and Volk B.W.: Cerebral sphingolipidoses, p. 49-56. Academic Press, New York, 1962.
106. TERRY R.D. and WEISS M.: Studies in Tay-Sachs disease. 11. Ultrastructure of the cerebrum. *J. Neuropath. exp. Neurol.*, 22, 18-55, 1963.
107. TOURTELOTTE W.W., ALLEN R.J. and DEJONG R.N.: A study of lipids in cerebrospinal fluid (and serum). VII. in several sphingolipidoses (Tay-Sachs disease, metachromatic leucodystrophy and Niemann-Pick disease). In : Aronson S.M. and Volk B.W.: Cerebral sphingolipidoses, p. 317-326. Academic Press, New York, 1962.
108. VIDAILHET M., NEIMANN N., GRIGNON G., HARTEMANN P., PHILIPPART M., PAYSANT P., NABET P. et FLOQUET J.: Maladie de Sandhoff (gangliosidose à GM₂, de type 2). *Arch. franç. Péd.*, 30, 45-60, 1973.
109. VIDEBAEK A.: Niemann-Pick's disease. Acute and chronic type ? *Acta Paediat. scand.*, 37, 95-116, 1949.
110. VOGT H.: Über familiäre amaurotische Idiotie und verwandte Krankheitsbilder. *Wschr. Psychiat. Neurol.*, 18, 161-171, 1906.
111. VOLK B.W.: Pathologic anatomy. In : Volk B.W.: Tay-Sachs disease, p. 36-67. Grune and Stratton, New York, 1964.
112. VOLK B.W., ADACHI M., SCHNECK L., SAIFER A. and KLEINBERG W.: G₅-ganglioside variant of systemic late infantile lipidosis : generalised gangliosidosis. *Arch. Path.*, 87, 393-403, 1969.
113. VOLK B.W., SCHNECK L. and ADACHI M.: Clinic, pathology and biochemistry of Tay-Sachs disease. In : Vinken P.J. and Bruyn G.M.: Handbook of clinical neurology, 10, p. 385-426. North-Holland Publishing Company, Amsterdam, 1970.
114. WALLACE B.J., LAZARUS S.S. and VOLK B.W.: Electron microscopic and histochemical studies of viscera in lipidoses. In : Aronson S.M. and Volk B.W.: Inborn disorders of sphingolipid metabolism, p. 107-120. Pergamon Press, Oxford, 1967.
115. ZEMAN W.: What is amaurotic idiocy ? Short communication. *Lipids*, 4, 76-77, 1969.
116. ZEMAN W.: Historical development of the nosological concept of amaurotic familial idiocy. In : Vinken P.J. and Bruyn G.M.: Handbook of clinical neurology, 10, p. 212-232. North-Holland Publishing Company, Amsterdam, 1970.

Adresse de l'auteur :

Dr R.-L. MOUNOUD, Institut de Génétique médicale, 8, chemin Thury,
1206 Genève (Suisse)

